Prostaglandin-Ausscheidung im Urin bei Neugeborenen

Beziehung zu Nierenfunktion und Blutdruck

Angelika Dumbs

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0027

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Prostaglandin-Ausscheidung im Urin bei Neugeborenen

Beziehung zu Nierenfunktion und Blutdruck

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Angelika Dumbs
aus
München
1981

+ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. B. Scherer
Mitberichterstatter:	Professor Dr. E. Buchborn
Dekan:	Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.1981

Für meine Eltern

Gliederung

	Seite
1. Einleitung	1
2. Stand der Forschung	3
2.1. Niere des Neugeborenen	3
2.1.1. Anatomie	3
2.1.2. Nierenfunktion	4
2.1.2.1. Spezielle Bestimmungsprobleme beim Kind	4
2.1.2.2. Glomeruläre Filtration	5
2.1.2.3. Renaler Blutfluß	7
2.1.3. Salz-Wasser-Haushalt	9
2.1.3.1. Urinkonzentration	9
2.1.3.2. Wasserausscheidung	14
2.1.3.3. Natriumausscheidung	14
2.1.4. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	15
2.2. Prostaglandine	19
2.2.1. Geschichte	19
2.2.2. Biochemie	19
2.2.2.1. Chemie und Nomenklatur	19
2.2.2.2. Prostaglandinsynthese	21
2.2.2.3. Stimulation und Hemmung der Synthese	24
2.2.3. Renale Prostaglandine	25
2.2.3.1. Syntheseort	25
2.2.3.2. Metabolismus	26
2.2.3.3. Prostaglandinspiegel im Blut und im Urin	26
2.2.4. Renale Wirkung der Prostaglandine	29
2.2.4.1. Renale Hämodynamik	29
2.2.4.2. Reninfreisetzung	31
2.2.4.3. Elektrolytausscheidung	32
2.2.4.4. Interaktion mit ADH (antidiuretisches Hormon)	33

Seite

2.2.5. Hypertonie und Prostaglandine 37

2.2.6. Prostaglandine beim Neugeborenen 40

3. Materialien und Methoden 42

3.1. Neugeborene 42

3.2. Untersuchungen 44

3.2.1. Urinsammeln 44

3.2.2. Blutdruckmessen 46

3.2.3. sonstige Daten 48

3.3. Analyse des Urins 48

3.4. Beschreibung und Auswertung 49

4. Ergebnisse 51

4.1. Gewicht und Kreatininausscheidung 51

4.2. Änderungen vom 3. zum 5. Tag 51

4.2.1. Prostaglandine 51

4.2.2. Osmolalität und Elektrolytausscheidung 53

4.2.3. Blutdruckwerte 59

4.3. Korrelation der Prostaglandine zu Osmolalität, Elektrolyten und zum systolischen Blutdruck 59

4.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede 64

4.5. Vergleich der Prostaglandinausscheidung mit Erwachsenen 65

5. Diskussion 67

5.1. Kreatinin 67

5.2. Prostaglandine 70

5.3. Osmolalität und Elektrolytausscheidung 73

Seite

5.4. PGE_2 und Osmolalität 75

5.5. Prostaglandine und Elektrolytausscheidung 77

5.6. Prostaglandine und Blutdruck 80

6. Zusammenfassung 84

7. Literatur 86

Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
PAH	Paraaminohippursäure
PG	Prostaglandin
RIA	Radioimmunoassay
RPF	renaler Plasmafluß

1. Einleitung

Seit einigen Jahren beanspruchen die Prostaglandine erhöhte Aufmerksamkeit. Prostaglandine sind Gewebshormone und werden enzymatisch in den meisten Zellen des Organismus gebildet. Sie beeinflussen so verschiedenartige Vorgänge wie Kontraktion und Relaxierung glatter Muskeln, Sekretion von Elektrolyten und Hormonen, Aktivierung von Osteoclasten und Entzündungszellen, Thrombocytenaggregation, Sensibilisierung schmerzleitender Nervenfasern und Auslösung von Fieber (131). Innerhalb der Niere haben Prostaglandine neben ihrem vaskulären Angriffspunkt direkte tubuläre Funktionen, indem sie vor allem die ADH-Wirkung antagonisieren. Darüber hinaus beeinflussen sie vermutlich direkt oder indirekt den Elektrolythaushalt. Diskutiert wird auch eine Rolle der Prostaglandine bei der Pathogenese und/oder der Pathophysiologie der Hypertonie.

Die Neugeborenenperiode eignet sich besonders gut, Kausalzusammenhänge und physiologische Wirkungen von Regulationssystemen zu erfassen. In dieser Phase ist der Einfluß der Umwelt zeitlich begrenzt, Umweltbedingungen annähernd gleichartig. Die Geburt bedeutet für den kindlichen Organismus tiefgreifende Veränderungen. Unter anderem muß die Leistung der Niere sprunghaft ansteigen, um die Homöostase der Körperflüssigkeiten zu gewährleisten. Eine entscheidende

Rolle spielen dabei neben systemischen Faktoren lokal wirkende Faktoren. Die enorme Bedeutung der renalen Prostaglandine als Regulationssystem wurde in vielen tierexperimentellen Studien und Untersuchungen an Erwachsenen herausgestellt (21, 37, 79, 84, 118, 131). Durch die radioimmunologische Analyse der Prostaglandine im Urin ist es jetzt möglich die renale Prostaglandin-Syntheseaktivität auf nichtinvasive Weise zu erfassen. Diese Bestimmungsmethode erlaubt es, an normalen, gesunden Neugeborenen die Bedeutung der renalen Prostaglandine für den Reifungsprozeß der Nierenfunktion und des Blutdrucks zu untersuchen.

2. Stand der Forschung

2.1. Niere des Neugeborenen

2.1.1. Anatomie

Die Niere des Neugeborenen unterscheidet sich morphologisch und histologisch von der reifen Niere. Die zum Zeitpunkt der Geburt noch erkennbare embryonale Läppchenbildung verliert sich erst allmählich. In der embryonalen Entwicklung verläuft die Bildung der Nephrone zentrifugal, ausgehend vom juxtamedullären in Richtung subkapsulären Cortex. Die volle Anzahl der Nephrone von 1 Million wird in der 35. und 36. Schwangerschaftswoche erreicht. Somit ist zum Zeitpunkt der Geburt die Nephrogenese bereits abgeschlossen.

Die Untersuchung von Fetterman stellt die anatomischen Besonderheiten der kindlichen Niere klar dar (26). Mit Hilfe der Mikropräparation konnten Glomerulusdurchmesser und Tubuluslänge bestimmt werden. Demnach unterscheidet sich die Niere des Neugeborenen von der Erwachsenenniere durch folgende Eigenschaften:

- Dominanz des Glomerulus im Vergleich zum korrespondierenden Tubulus
- große Heterogenität der Nephrone
- Lage der größten Nephrone in der juxtamedullären und der kleinsten in der äußersten Rindenzone.

2.1.2. Nierenfunktion

2.1.2.1. Spezielle Bestimmungsprobleme beim Kind

Die beiden am häufigsten angewandten Methoden der Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) sind die Clearance von Inulin (C_{In}) und endogenem Creatinin (C_{Cr}). Bei simultanen Messungen mit beiden Methoden stimmen die Werte, auch bei Kindern, gut überein (8, 18, 123). Da die C_{In} einen größeren Aufwand erfordert und für das Kind belastender ist, wird oft die C_{Cr} vorgezogen. Die Messung mit C_{Cr} weist aber eine größere Standardabweichung auf (18). Eine Fehlerquelle liegt in der nicht ganz exakten Plasmakreatininbestimmung, durch die Mitbestimmung von nicht spezifischen Chromogenen. Am größten ist dieser Fehler bei niedrigen Kreatininwerten (45), wie sie hauptsächlich bei Kleinkindern vorkommen (68). Die GFR-Bestimmung über C_{Cr} in der ersten Lebenswoche wird von mehreren Autoren als nicht so zuverlässig betrachtet (42, 77). In diesem Zeitraum fällt die Plasmakreatininkonzentration von einem erhöhten Wert ab (16).

Der renale Plasmafluß (RPF) wird üblicherweise mit Paraaminohippursäure (PAH) gemessen. Während des einmaligen Durchflusses durch die Niere werden ca. 90 % des im arteriellen Blut vorhandenen PAH ausgeschieden. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis 6 Monate ist die PAH-Sekretion vermindert. Dadurch täuscht der gemessene Wert einen zu niedrigen Plasmafluß vor (17, 54). Größere Veränderungen des renalen

Plasmaflusses in der Neonatalperiode können aber mit der PAH-Messung erfaßt werden.

Um die Werte von Kindern verschiedener Altersstufen untereinander und mit denen von Erwachsenen vergleichen zu können, ist es notwendig, diese auf bestimmte Größen zu beziehen. Die möglichen Bezugsgrößen wie Körpergewicht, Körperoberfläche, Körperwasser und Nierengewicht ändern sich nicht proportional mit dem Alter. So kann man unterschiedliche Aussagen je nach gewählter Bezugsgröße treffen (116). Für Nierenfunktionswerte hat es sich eingebürgert, diese auf die Körperoberfläche vom Erwachsenen mit 1,73 m^2 zu beziehen.

2.1.2.2. Glomeruläre Filtration

Die fetale Niere produziert bereits ab dem 4. Monat Urin. Die renalen Funktionen werden intrauterin weitgehend über die Plazenta von der mütterlichen Niere übernommen.

Bei der Geburt beträgt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), bezogen auf Körperoberfläche, etwa 15 % des Erwachsenen. In der Neonatalperiode steigt sie rapid an. In logarithmischer Darstellung läßt sich die Größenzunahme der GFR mit zunehmendem Alter durch eine lineare Abhängigkeit darstellen (123). Schon ältere Untersuchungen zeigen, daß die GFR mit dem Alter von 2 - 3 Jahren Erwachsenenwerte annimmt (91, 121, 123).

Über die Größe der GFR bei Geburt liegen unterschiedliche Angaben vor. In den ersten zwölf Stunden wird die GFR vom Zeitpunkt der Abnabelung beeinflußt. Bei früher Abklemmung beträgt sie 20 ml/min/1,73 m^2, bei später Abklemmung 28,6 ml/min/1,73 m^2. Geringeres Blutvolumen und niedrigerer Blutdruck bei frühzeitiger Abnabelung könnten für die niedrigere GFR verantwortlich sein (83). Spätere Messungen der GFR am 1. Lebenstag ergaben in verschiedenen Studien, teils mit Inulin-Clearance, teils mit endogener Creatinin-Clearance, fast immer niedrigere Werte;

GFR (1. Lebenstag)	17,8 ml/min/1,73 m^2	(96)
	19,4 ml/min/1,73 m^2	(7)
	18,4 ml/min/1,73 m^2	(42)

Im Vergleich dazu beträgt sie beim Erwachsenen 125 ml/min/1,73 m^2. Am Ende der ersten Woche hat sich die GFR um 50 % (96), nach 14 Tagen um 100 % vergrößert (42).

Die GFR der Frühgeborenen ist niedriger. Ab der 34. Woche steigt sie mit zunehmender Schwangerschaftsdauer (7, 71, 97). Der postnatale Anstieg ist dann aber von der Schwangerschaftsdauer unabhängig (7).

Für die Steigerung der GFR sind somit zwei Faktoren bedeutend. Eine Voraussetzung scheint der Abschluß der Nephrogenese zu sein, der in den Zeitraum 34., 35. Schwangerschaftswoche fällt. Als zweiter Faktor tritt danach die

funktionelle Belastung in den Vordergrund. Durch die Entfernung der Plazenta nimmt der vaskuläre Widerstand ab und die Durchblutung der Niere steigt an (52). Die physiologisch notwendige Funktionssteigerung der Glomeruli führt zu einer GFR-Vergrößerung. Diese induzierte Leistungssteigerung wird als postnatale Adaptation bezeichnet (25).

2.1.2.3. Renaler Blutfluß

Daten über den renalen Plamafluß (RPF) in der Neonatalperiode sind spärlicher als die über die GFR. Ein Grund dafür ist die verminderte PAH-Sekretion des Neugeborenen, die eine exakte Bestimmung der RPF unmöglich macht (14). Entsprechend den anatomischen Gegebenheiten (unterentwickelter Tubulus im Vergleich zum korrespondierenden Glomerulum) ist bei Geburt die glomerulo-tubuläre Balance, z.B. für PAH und für Glukose, eingeschränkt (116). Wie die GFR steigt auch der RPF mit dem postnatalen Alter an (42). Bemerkenswert ist, daß der RPF bei Geburt im Vergleich zu den Erwachsenenwerten niedriger liegt als die GFR-Werte. Dieser Unterschied besteht selbst dann noch, wenn man den PAH-Clearance-Wert wegen der verminderten PHA Sekretion um 30 % erhöht.

	GFR	% des Erwachsenen	C_{PAH}	% des Erwachsenen	
Neugeborene					
	18,7 ml/min/1,73m^2	15%	53 ml/min/1,73m^2	9%	(42)
	36 ml/min/1,73m^2	30%	88 ml/min/1,73m^2	13%	(83)

Trotz der unterschiedlichen Absolut-Werte der einzelnen Untersuchungen sieht man den Entwicklungsvorsprung der GFR.

Noch weniger Daten liegen über die renale Blutverteilung vor. In der Niere des Erwachsenen erhalten die corticalen Nephrone 3/4 des gesamten renalen Blutflusses. Für die juxtamedullären Nephrone steht nur mehr 1/5 des renalen Blutflusses zur Verfügung (9).

Da in der kindlichen Niere die juxtamedullären Nephrone wesentlich weiter als die corticalen Nephrone entwickelt sind, wird man einen verstärkten Blutfluß in den inneren Rindenbezirk und einen sehr geringen in die äußere Zone erwarten. Die verminderte PAH-Sekretion ist ein weiterer Hinweis für die gesteigerte Durchblutung der juxtamedullären Zone. Die efferenten Arteriolen dieser Zone versorgen neben den peritubulären Kapillaren auch noch die Vasa recta. Über die Blutverteilung in der Niere des Neugeborenen beim Menschen gibt es keine genaue Untersuchung. Beim neugeborenen Hund ist die Durchblutung der tieferen Rindenschichten um den Faktor 5 größer als die der äußeren (62).

Da erst in der 6. Woche die Durchblutung der corticalen Nephrone im Vordergrund steht, muß nach dem Abschluß der Nephrogenese (in der 3. Woche) ein in diesem Bezirk selektiv erhöhter vaskulärer Widerstand bestehen (55). Diese Situation trifft vielleicht auch für das menschliche Neugeborene zu, bei dem die Nephrogenese schon bei Geburt abgeschlossen ist. Die ursächlichen Faktoren für diese selektive Widerstandserhöhung bzw. selektive Vasodilatation sind z.Zt. nicht bekannt.

Die erhöhten Angiotensinspiegel des Neugeborenen (66, 85) werden in diesem Zusammenhang diskutiert. Bei Ratten bewirkt eine Angiotensininfusion eine selektive Erhöhung des Widerstandes in den Rindenkapillaren (53). Daneben werden Katecholamine in Erwägung gezogen, die bei parenteraler Applikation bei jungen Hunden ebenfalls die Durchblutung der corticalen Nephrone vermindern (63).

2.1.3. Salz-Wasser-Haushalt

2.1.3.1. Urinkonzentration

Beim Neugeborenen ist die Fähigkeit, Urin zu konzentrieren herabgesetzt. Im Hinblick auf die größere Gefahr der Dehydration beim Säugling durch Störungen wie Gastroenteritis ist diese verminderte Konzentrationskapazität erstaunlich. Im Durchschnitt beträgt die maximale Harnosmolalität

600 mOsm/l (116). Erwachsene dagegen können bis zu 1400 mOsm/l konzentrieren. Im Alter von zwei Monaten kann der Urin bis 1000 mOsm/l konzentriert werden (87), und mit 1 - 1,5 Jahren werden Erwachsenenwerte erreicht (122). In der Abbildung 1 sind die Ergebnisse dreier Autoren aufgetragen. Deutlich erkennbar ist der Anstieg der Konzentrationskapazität mit dem postnatalen Alter. So steigt die Urinosmolalität von 515 mOsm/l am 3. Tag auf 663 mOsm/l am 6. Tag (87). Die von Polácek (87) aufgestellte Kurve stellt eine gute Vorgabe dar.

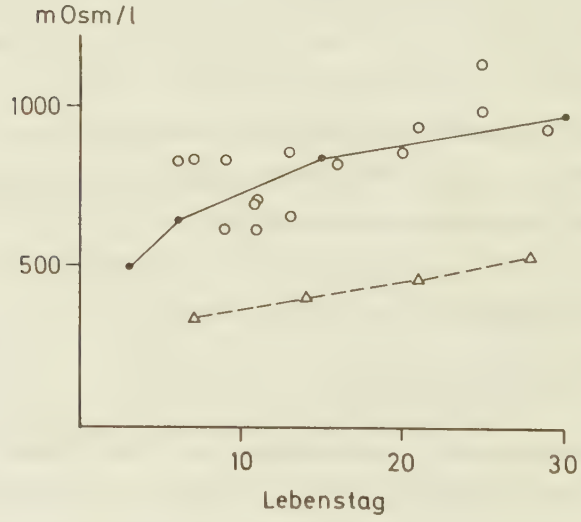


Abb. 1: Anstieg der maximalen Urinkonzentration mit dem postnatalen Alter. Eingezeichnet sind die Werte verschiedener Autoren.

•——• (87), Δ---Δ (107), o Einzelwerte (23)

Die einzelnen Werte von Edelmann (23) nähern sich dieser Kurve gut an. In beiden Fällen erhielten die Säuglinge während des Konzentrationsversuchs Nahrung mit sehr hohem Eiweißgehalt. Die niedrigere Konzentrationskapazität bei der Untersuchung von Svenningsen (107) kann zum Teil auf die geringere Proteinzufuhr zurückgeführt werden. Durch vermehrte Eiweißzufuhr (von 2,4 g/kg auf 8,8 g/kg) und eingeschränkter Volumenzufuhr wurde bei Neugeborenen die Konzentrationskapazität im Durchschnitt um 38 % gesteigert. Die Urinosmolalität stieg im Mittel von 570 mOsm/l auf 930 mOsm/l (23).

Da sich Neugeborene in einer anabolen Stoffwechsellage befinden, ist somit auch ihre Konzentrationskapazität herabgesetzt (23, 107). Daneben muß es auch noch andere, die maximale Urinosmolalität limitierende Faktoren geben.

In einem anatomisch unreifen Interstitium mit kurzer Henle'scher Schleife kann kein hoher Konzentrationsgradient aufgebaut werden. Für die Neugeborenenniere des Menschen gibt es darüber keine Arbeiten. Untersuchungen an neugeborenen Tieren zeigen, daß die anatomische Weiterentwicklung der medullären Strukturen mit dem Anstieg der Konzentrationskapazität zusammen fällt (28, 31, 56, 124).

Der schwache, träge Blutstrom in der Medulla und Papille der Niere des Erwachsenen erleichtert den Aufbau und die

Erhaltung des osmotischen Gradienten. Beim Neugeborenen werden aber die juxtamedullären Nephrone verstärkt durchblutet. Da aus den zugehörigen efferenten Arteriolen die Vasa recta gebildet werden, ist auch ein erhöhter Blutfluß in der Medulla zu erwarten. Dadurch werden osmotisch aktive Substanzen vermehrt ausgewaschen, was wiederum zu einer verminderten Konzentrationskapazität führt. Ebenso werden alle Substanzen, die den juxtamedullären Blutfluß beeinflussen, die Harnosmolalität verändern.

Den größten Einfluß auf die Urinosmolalität hat das Hypothalamus-Hypophysen-ADH-System. Das antidiuretisch wirkende Hormon erhöht die Permeabilität des Epithels der distalen Tubuli und der Sammelrohre für Wasser. Außerdem reduziert es den medullären Blutfluß in den Vasa recta (116).

Die Frage, ob die ADH-Sekretion der Hypophyse den Anforderungen des kindlichen Wasserhaushaltes entspricht, ist oft gestellt worden. Vor 30 Jahren stand mehr die Auffassung im Vordergrund, daß die ADH-Sekretion des Neugeborenen ungenügend sei (48, 49). Inzwischen weisen viele Studien auf eine physiologisch adäquate ADH-Sekretion hin. So reagieren acht Stunden alte Neugeborene auf eine Dextraninfusion mit einem Abfall der Urinosmolalität und einer Zunahme des Urinflusses. Eine hypertone Salzlösung bewirkt eine Erhöhung der Osmolalität und Verminderung des Urinflusses (27).

Lange Zeit konnte beim Neugeborenen kein ADH im Plasma nachgewiesen werden (59). Ames (4) zeigte, daß sich bei Neugeborenen schon in den ersten Tagen eine antidiuretisch wirkende Substanz im Urin isolieren läßt, die dem ADH ähnliche Eigenschaften besitzt. Aber erst kürzlich konnte ADH im Plasma direkt bestimmt werden (88). Bei 12 Tage alten Frühgeborenen wurde ein durchschnittlicher ADH-Spiegel von 2,9 pg/ml gemessen. Diese Konzentration liegt innerhalb des Erwachsenenbereichs, der mit 1,25 - 3,75 pg/ml angegeben wird (90).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Ansprechbarkeit der Tubuli und der Sammelrohre auf ADH. Mehrere Versuche zeigen, daß Neugeborene auf exogen zugeführtes ADH mit einer Erhöhung der Urinosmolalität und mit Verminderung des Urinflusses reagieren (60, 61). Bei 12 Tage alten Neugeborenen ist aber im Vergleich zu Älteren (32 Tage) der Anstieg der Urinosmolalität nicht so stark ausgeprägt und vor allem zeitlich kürzer (107). Zwischen endogenem ADH- Spiegel und Urinosmolalität konnte bei Frühgeborenen eine positive Korrelation nachgewiesen werden (88). Jedoch auch sehr hohe ADH-Spiegel sind nicht in der Lage, die Urinosmolalität über 550 mOsm/l zu steigern (88). Neben dem Mangel an osmotisch aktiven Substanzen könnte auch eine in der Niere gebildete Substanz, welche die ADH-Wirkung am Tubulus blockiert, eine Rolle spielen.

2.1.3.2. Wasserausscheidung

Neugeborene zeigen eine beschränkte Kapazität, große Mengen Wasser auszuscheiden. Innerhalb kürzester Zeit ist diese Funktion aber voll entwickelt. Ames (4) untersuchte die Ausscheidungsgeschwindigkeit von großen Mengen intravenös zugeführtem Wasser (3 - 5 % des Körpergewichts). Bei Neugeborenen unter 3 Tagen konnte keine Diuresesteigerung beobachtet werden. Sie schieden innerhalb 3 Stunden 15 % des zugeführten Wassers aus. 3 - 7 Tage alte Neugeborene schieden 48 % aus, und mit einem Monat konnten alle Kinder die gesamte Menge innerhalb 3 Stunden ausscheiden. Zwischen Frühgeburten und ausgetragenen Neugeborenen mit gleichem postnatalen Alter zeigte sich kein Unterschied. Die eingeschränkte Wasserdiurese in den ersten Lebenstagen ist sicher durch die niedrige GFR mitbedingt. Da die GFR aber langsamer ansteigt, mit 2 - 4 Monaten werden erst 44 % des Erwachsenenwertes erreicht, müssen noch andere Faktoren beteiligt sein. Eine Möglichkeit ist die gesteigerte Natriumretention des Neugeborenen, die eine erhöhte Wasserresorption zur Folge hat.

2.1.3.3. Natriumausscheidung

Die Neigung des Neugeborenen, vorübergehend Natrium zu retinieren, ist allgemein bekannt (116). Diese Natriumretention kann zu einer Expansion des Extracellulärvolumens und manchmal zu Ödemen führen.

Über die Natriumreabsorption vor allem in der unreifen Niere gibt es wenig exakte Untersuchungen. Der Mechanismus der Natriumrückresorption ist bei Geburt schon voll funktionsfähig. Neugeborene können in den ersten sieben Stunden fast 100 % des filtrierten Natriums zurückresorbieren (7, 83). Eine Ursache der geringen Natriumausscheidung des Neugeborenen ist sicher die niedrige GFR. Daneben hängt die Natriumausscheidung auch von der Natriumzufuhr ab. Die Nahrung Neugeborener ist salzarm (2 mEq/kg). Aldosteron und andere Mineralocortocoide steigern die Natriumrückresorption. Auch beim Neugeborenen wurde als Reaktion auf exogen zugeführtes Aldosteron eine Zunahme der rückresorbierten Fraktion des filtrierten Natriums beobachtet (41, 103). Der erhöhte Aldosteronspiegel der Neugeborenen (101, 105) kann so die verstärkte Natriumretention mitverursachen.

2.1.4. Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems

Die gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems in der Neonatalperiode ist von mehreren Autoren beschrieben worden. 1972 stellte Kotchen (66) zum erstenmal erhöhte Plasma-Reninwerte beim Neugeborenen fest. In den ersten Stunden ist die Reninkonzentration gegenüber Erwachsenenwerten um den Faktor 25 größer (47). Mit zunehmendem Alter fällt die Reninaktivität wieder ab (47, 86, 99). Der deutliche Unterschied zu den Erwachsenenwerten ist mit 6 Monaten nicht mehr erkennbar (86).

Auch der Aldosteronspiegel im Plasma ist in der Neonatalperiode erhöht (99). Geteilt sind die Meinungen über den Verlauf in der ersten Woche. So wird einerseits von einem Anstieg der Aldosteronspiegel in den ersten 3 Tagen berichtet (105), andererseits von einem starken Abfall vom 1. zum 7. Tag (101). Der circadiane Rhythmus des Aldosterons ist schon bei Neugeborenen nachweisbar (104).

Angiotensin II ist in den ersten Lebenswochen ebenfalls erhöht (85).

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die erhöhten Spiegel von Renin, Angiotensin und Aldosteron funktionell zusammenhängen. Eine positive Korrelation von Renin und Aldosteron ist für Säuglinge von 3 - 12 Monaten nachzuweisen (99), nicht aber für Neugeborene in den ersten 3 Tagen (99, 105). Größere Schwankungen in der Neugeborenenzeit, die sich auch in der breiten Streuung der Reninaktivität zeigen (86) könnten für die fehlende Korrelation verantwortlich sein.

Als mögliche Ursachen für die gesteigerte Aktivität des Renin-Aldosteron-Systems werden diskutiert:
- der niedrige Blutdruck
- der physiologische Gewichtsverlust
- die geringe Natriumzufuhr
- der feed-back-Mechanismus zu ADH.

Die gesteigerte Reninaktivität kann als Reaktion auf die niedrigen Blutdruckwerte des Neugeborenen gesehen werden. Dafür spricht die negative Korrelation von Blutdruck und Angiotensin II-Spiegel beim Neugeborenen (85). Der physiologische Gewichtsverlust bedeutet großen Wasserverlust und eine Reduktion des Extracellulärvolumens. Ein reaktiver Anstieg von Renin ist daher denkbar. Die höchsten Reninspiegel fallen aber nicht mit dem größten Verlust zwischen 3. und 5. Tag zusammen (47). Auch korreliert die Gewichtsänderung nicht mit der Aldosteronkonzentration (99). Die Reninsekretion wird auch durch vermindertes Natriumangebot in der Tubulusflüssigkeit stimuliert. Muttermilch und heute erhältliche kommerzielle Babynahrung (6, 75) enthalten im Vergleich zur Kost des Erwachsenen wenig Natrium. Die hohen Reninspiegel werden nun in den ersten Tagen gemessen, in denen die Natriumzufuhr beim Neugeborenen am niedrigsten ist. Eine negative Korrelation von Natrium und Aldosteron-Ausscheidung konnte für Säuglinge von der 1. - 25. Woche (61), nicht aber für Neugeborene vom 5. - 9. Tag gezeigt werden (104). Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft salzarm lebten, hatten erhöhte Plasmaaldosteronwerte in den ersten 3 Tagen (11).

Ein weiterer möglicher Faktor, der die Höhe der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Spiegel beeinflußt, kann in der Interaktion mit ADH gesehen werden (61, 113).

Die Aldosteronsekretion wird beim Erwachsenen außer über Renin auch über ACTH und Kalium reguliert. Welche Rolle ACTH für die Aldosteronfreisetzung beim Neugeborenen spielt, ist noch nicht bekannt. Erhöhtes Serumkalium stimuliert wahrscheinlich auch beim Neugeborenen die Aldosteronsekretion. Die Ergebnisse der verschiedenen Studien sind nicht einheitlich. So konnte am 1. und 2., nicht aber am 3. Tag eine positive Korrelation von Kalium und Aldosteron im Plasma nachgewiesen werden. An den ersten beiden Tagen war allerdings der Kaliumspiegel etwas erhöht (105). Andere Untersucher konnten für die erste Lebenswoche keine signifikante Korrelation aufzeigen (99, 101). Erst bei Säuglingen (3 - 12 Monate) korrelierten Kalium und Aldosteron (99).

Es zeigt sich öfters, daß zwei Parameter bei Säuglingen, aber nicht bei Neugeborenen korrelieren. Die fehlende Korrelation in diesem Lebensabschnitt dürfte eher durch größere Schwankung der Homöostase beim Neugeborenen, als durch ein wirkliches Fehlen einer Beziehung bedingt sein.

2.2. Prostaglandine

2.2.1. Geschichte

1933 - 1935 fanden Goldblatt und von Euler unabhängig voneinander in der Samenflüssigkeit eine vasoaktive Substanz. In der irrigen Ansicht, der neue Stoff werde in der Prostata gebildet, nennt ihn von Euler Prostaglandin. Die Struktur wurde erst 1963 von Bergström aufgeklärt (131).

Prostaglandine sind Gewebshormone und werden enzymatisch in den meisten Zellen des Organismus gebildet. Sie gehören zu den wirksamsten bisher im biologischen Material gefundenen Verbindungen (46, S. 342, 65).

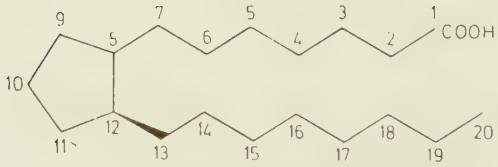
2.2.2. Biochemie

2.2.2.1. Chemie und Nomenklatur (120)

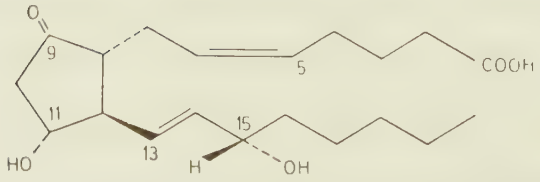
Die chemische Grundstruktur der Prostaglandine, die hypothetische Prostansäure, ist eine zyklisierte Fettsäure mit 20 Kohlenstoffatomen und einem Cyclopentanring. Die größte Bedeutung für die biologische Aktivität der Prostaglandine besitzen die Keto- und Hydroxylgruppen am Fünfring. Nach diesen funktionellen Gruppen werden die Prostaglandine in die Gruppen von PGA bis PGF eingeteilt, wobei nur PGD, PGE und PGF biologisch vorkommen. Daneben wurden in den letzten Jahren noch das bizyklische Prostacyclin (PGI) und

die Thromboxane (TXA_2, TXB_2) entdeckt. Die Anzahl der Doppelbindungen in den aliphatischen Seitenketten wird als Zahlenindex angegeben. Auf die räumliche Anordnung einer OH-Gruppe am Kohlenstoffatom C9 weist die Bezeichnung α oder β hin.

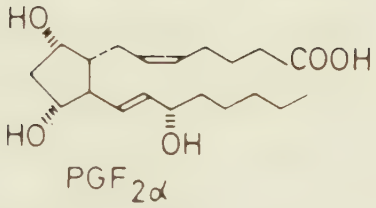
Die Struktur der in der Niere vorkommenden klassischen primären Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ ist nebenstehend aufgezeichnet.



Prostansäure



Prostaglandin E_2



2.2.2.2. Prostaglandin-Synthese (120)

Prostaglandine können in fast allen Geweben, außer in Erythrozyten, gebildet werden. Sie werden aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren enzymatisch synthetisiert. Die bedeutendste Prekursorfettsäure ist die Arachidonsäure, (mit 20 Kohlenstoffatomen und 4 Doppelbindungen) aus der die PGs mit zwei Doppelbindungen in den Seitenketten entstehen. Dihomo-y-Linolensäure ist die Vorstufe für PGs mit einer und Eicosapentaensäure für PGs mit drei Doppelbindungen. Diese Prekursorfettsäuren werden entweder nutritiv zugeführt oder aus der essentiellen Linolsäure synthetisiert. Die extra- und intrazelluläre Konzentration von

freien Prekursorfettsäuren ist niedrig. Die Fettsäuren liegen im wesentlichen als Phospholipidester in zellulären Membranen vor. Ihre Freisetzung wird durch die membrangebundene Phospholipase A_2 katalysiert. Neben anderen noch unbekannten Regulationsmechanismen stellt die Aktivität dieser Lipase durch die Substrat-Bereitstellung einen wichtigen regulativen Schritt der PG-Synthese dar. Die freigesetzten Fettsäuren werden durch ein mikrosomales Enzymsystem, die PG-Cyclooxygenase-Peroxydase in die zyklischen Prostaglandin-Endoperoxide PGG_2 und PGH_2 umgewandelt. Diese Endoperoxide sind biologisch hoch aktive, instabile Substanzen mit sehr kurzer Halbwertszeit. Aus ihnen entstehen die klassischen Prostaglandine PGD, PGE, PGF, Prostacyclin und Thromboxan. PGE_2 und PGD_2 entstehen teils durch enzymatische, teils durch chemische Isomerisierung. Die Konvertierung von PGE_2 zu $PGF_{2\alpha}$ wird durch das Enzym PGE_2-9-Ketoreduktase ermöglicht. (Abb. 2)

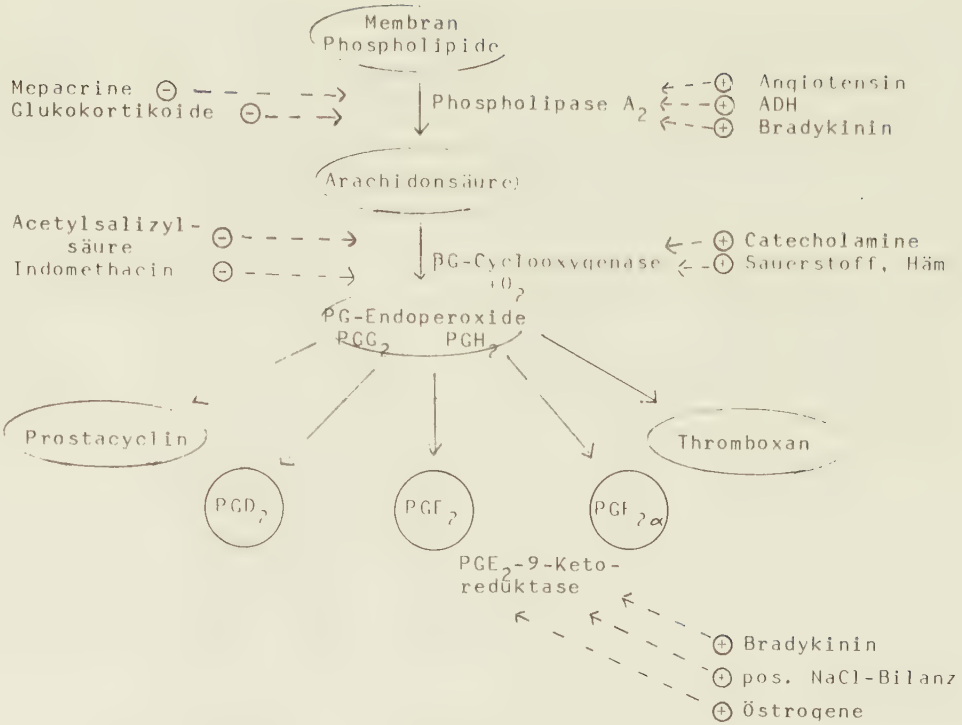


Abb. 2 Das Prostaglandinsystem

Stimulation ⊕ und Hemmung ⊖ der einzelnen Schritte der Prostaglandinsynthese
Abb. in Anlehnung an (120)

2.2.2.3. Stimulation und Hemmung der Prostaglandin-Synthese (120)

Eine Beeinflussung der PG-Synthese findet hauptsächlich über die Verfügbarkeit der Arachidonsäure und deren enzymatische Umwandlung in PG-Endoperoxid statt. Für experimentelle Untersuchungen hat sich die Stimulation durch orale oder parenterale Zufuhr von Arachidonsäure und die Blockierung durch Indomethacin als günstig erwiesen. Physiologische Stimuli der PG-Synthese sind Angiotensin, Bradykinin und ADH, die über eine Aktivierung der Phospholipase A_2 wirken (128). Ebenso vergrößert Hyperosmolalität das Angebot an Arachidonsäure (19). Katecholamine stimulieren direkt die PG-Cyclooxygenase. Die Hemmung der PG-Synthese durch Pharmaka ist sehr unterschiedlich und relativ unspezifisch. Acetylsalizylsäure, Indomethacin und andere nichtsteroidale Antiphlogistika wirken hauptsächlich über eine Blockierung der PG-Cyclooxygenase, Mepacrine und Glucokortikoide über Hemmung der Phospholipase A_2. Die Aktivität der PGE-9-Ketoreduktase wird durch Bradykinin, positive NaCl-Bilanz und Östrogene gesteigert und durch Diuretika vermindert. (Abb. 2)

2.2.3. Renale Prostaglandine

2.2.3.1. Syntheseort

Die Niere gehört zu den Organen mit der höchsten PG-Syntheseaktivität. Diese ist im Nierenmark besonders ausgeprägt, während der PG-Metabolismus hier gering ist. Umgekehrte Verhältnisse finden sich in der Nierenrinde (20). Die PG-Synthesekapazität beträgt hier nur 1/10 der des Markes (69). Im Nierenmark, dem tubulär-medullären Kompartiment, werden vorwiegend PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ gebildet (21). Die PG-Synthetase kommt in den tubulären Strukturen und in den interstitiellen Markzellen vor (102, 128), und befindet sich zum größten Teil in der Mikrosomenfraktion (20, 74). In der Nierenrinde werden Prostaglandine gebildet, die auf die renale Durchblutung Einfluß haben (40). Neben PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ wird in den vaskulären Strukturen des Cortex hauptsächlich Prostacyclin (PGI_2) synthetisiert (110). Prostaglandine werden nach ihrer Synthese sofort freigesetzt und wirken unmittelbar auf benachbarte Zellen und Gewebe. Sie sind somit Gewebshormone. Da sie nicht gespeichert werden, spiegelt ihre Freisetzung die de novo Synthese wieder.

2.2.3.2. Metabolismus

Der Prostaglandinabbau erfolgt zum größten Teil am Syntheseort selbst. Die Nierenrinde hat hierzu eine größere Kapazität als das Mark (69). Die biologischen Halbwertszeiten von PFE_2 und $PGF_{2\alpha}$ liegen unter einer Minute (120). Der PG Abbau läuft hauptsächlich über die Prostaglandin-Dehydrogenase, die die Hydroxygruppe am C_{15} zu einer Ketogruppe umwandelt, und nachfolgender Reduktion der Doppelbindung zwischen C_{13} und C_{14}. Die Metaboliten von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ besitzen keine bedeutende biologische Aktivität. Die vom lokalen Abbaumechanismus nicht inaktivierten Prostaglandine werden in Lunge und Leber metabolisiert. Diese beiden Organe bilden durch ihren großen Reichtum an metabolisierenden Enzymen einen wirkungsvollen Filter. Eine einzige Passage (etwa 30 sec.) genügt, um den gesamten Prostaglandingehalt des Blutes zu inaktivieren (65, 84a). Die PG-Konzentrationen im peripheren Plasma sind daher sehr niedrig (22). Die Konzentrationen zirkulierender Prostaglandinmetabolite können dagegen sehr viel höher sein (40a).

2.2.3.3. Prostaglandinspiegel im Blut und im Urin

Prostaglandinspiegel im peripheren Blut zu bestimmen ist wenig sinnvoll. PGs sind biochemisch sehr labile Substanzen mit kurzer Halbwertszeit, die mit Ausnahme von PGI bei der

Lungenpassage inaktiviert werden (84a). Die PG-Konzentrationen im arteriellen und venösen Blut sind sehr niedrig, sie liegen bei wenigen pg/ml (22). Während der Blutentnahme läßt sich die Freisetzung von PGs aus Thrombocyten schwer vermeiden. Hohe Spiegel von zirkulierenden Prostaglandinen beruhen daher meist auf artifizieller Generation und unspezifischen Meßmethoden (40a, 120).

Die PG-Konzentration im Nierenvenenblut ist ein Maß der renalen Syntheseaktivität. PGs im venösen Abflußgebiet sind entweder direkt vom Syntheseort ins Blut übergetreten oder sie sind aus dem distalen Tubulus rückresorbiert worden (21). Die tatsächliche Syntheserate der PGs in der Niere wird durch die Bestimmung der arterio-venösen Differenz unterschätzt. Prostaglandine werden zum Teil schon metabolisiert oder im Urin ausgeschieden, bevor sie im venösen Blut erscheinen (22).

Als nichtinvasive Bestimmung der Syntheseaktivität bietet sich die Analyse des Urins an. Die Ausscheidung von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ spiegelt die renale Synthese wieder (22, 38). Die im Urin nachweisbaren Mengen von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ stammen aus der Niere selbst (38). Nach Stimulation oder Hemmung der renalen PG-Synthese verlief der Anstieg oder Abfall der PGs im Urin stets parallel zu den gleichzeitig nachweisbaren Veränderungen im Nierenvenenblut (22, 38, 124a). Bei der PG-Analyse im Urin kann, im Gegensatz zur

PG-Bestimmung im Nierenvenenblut, das Ergebnis nicht durch die Freisetzung von PGs aus Thrombocyten verfälscht werden. Während die PGs im Nierenvenenblut nur die augenblickliche Syntheserate wiederspiegeln, kann über die PG-Analyse im Urin die PG-Synthese über einen längeren Sammelzeitraum erfaßt werden (40b). Ungeklärt ist noch, ob die PGs im Nierenvenenblut und die PGs im Urin dem gleichen intrarenalen Bildungsort entstammen. Der zelluläre Bildungsort der im Urin nachweisbaren PGs ist nicht genau bekannt. Für exogenes PGE_2 wurde gezeigt, daß es in der Henle'schen Schleife in die Tubulusflüssigkeit übertritt (87). Die hohe Metabolismuskapazität des Cortex spricht aber dagegen, die Henle'sche Schleife als einzigen Übertrittsort anzusehen (69). Da die PGE-Synthese im Nierenmark am größten ist, dürfte die PGE_2-Ausscheidung im Urin hauptsächlich die renomedulläre Syntheseaktivität wiedergeben (69, 92). Dagegen könnten im Nierenvenenblut die corticalen PGs überwiegen (124a).

Zur PG-Analyse selbst werden folgende Methoden am häufigsten angewandt: Gaschromatographie kombiniert mit Massenspektrometrie (GC-MS) (40c), Bioassay (81a) und Radioimmunoassay (RIA) (40a). Die höchste Spezifität ist mit der GC-MS zu erreichen. Diese Methode ist allerdings sehr aufwendig und zeitraubend. Die Sensitivität von GC-MS und Bioassay ist für die Analyse des PG-Gehaltes biologischen Materials

oft zu gering und liegt für die GC-MS bei etwa 200 pg (40b) und für die meisten Bioassays sogar noch höher (81a). Die deutlich geringere Spezifität des RIA wird zum Teil wieder aufgewogen durch die größere Sensitivität dieser Untersuchungstechnik, da die Erfassungsgrenze oft schon bei 1 pg liegt (19a). In den meisten Untersuchungen wird daher die PG-Konzentration über RIA bestimmt.

Einige, vor allem frühere, PG-Analysen mit RIA sind aber fragwürdig. So wurden PGA-Konzentrationen im Urin und im Gewebe gemessen (16, 20). PGA kommt aber biologisch wahrscheinlich nicht vor. Es entsteht bei saurem pH (unter 3,4) durch Dehydrierung aus PGE_2, was jedoch unter physiologischen Bedingungen nicht vorkommt. Deshalb ist anzunehmen, daß die gemessenen PGA-Konzentrationen erst während des Extrationsvorgangs aus PGE_2 entstanden sind (37).

2.2.4. Renale Wirkung der Prostaglandine

2.2.4.1. Renale Hämodynamik

Unter Ruhebedingungen hat das PG-System keinen Einfluß auf die renale Durchblutung. So bewirkte beim wachen ruhenden Hund die Blockierung der PG-Synthese durch Indomethacin keine Änderung des renalen Blutflusses (111). Ebenso wurde keine Korrelation von basaler Sekretionsrate von PGE_2 oder $PGF_{2\alpha}$ und renalem Blutfluß gefunden (22). Nach Stimulation der renalen PG-Synthese durch intrarenale Arachidonsäure-

Infusion nimmt die Durchblutung im Nierenmark und im juxtamedullären Rindenbezirk zu (70). Daher wird angenommen, daß auch alle Reize, die mit einer Steigerung der renalen PG-Synthese einhergehen, zu einer verstärkten Durchblutung der inneren Rindenbezirke führen. In Betracht kommen Katecholamine, Angiotensin, Ischämie und Stressituationen wie z.B. Laparotomie (22, 93). Die Aktivierung pressorischer Systeme ist mit einem Anstieg der PG-Synthese verbunden (3). Durch ihre Vasodilatation wirken die renalen PGs somit lokal autoprotektiv. Unklar ist noch, ob PGE_2, PGI_2 oder beide für die Änderung der intrarenalen Durchblutungsverteilung verantwortlich sind. Untersuchungen an einer nichtfiltrierenden Niere zeigten, daß die PGs, die die Durchblutung beeinflussen, im Cortex selbst gebildet werden (40). PGI_2 wird nun vorwiegend in den vaskulären Strukturen der Rinde gebildet (110). Eine intrarenale Infusion von PGI_2 bewirkt eine Steigerung des Blutflusses in der inneren Rindenschicht (14). Auf der anderen Seite wurde nach Stimulation der PG-Synthese neben der verstärkten Durchblutung des juxtamedullären Rindenbezirks auch eine gesteigerte PGE_2-Ausscheidung im Urin bzw. eine erhöhte Sekretionsrate von PGE_2 nachgewiesen (22, 70). Da die efferenten Arteriolen der juxtamedullären Glomeruli auch die Vasa recta bilden, könnte das im Mark gebildete PGE_2 über dieses Gefäßsystem den Blutfluß in die inneren Rindenbezirke verstärken (80).

2.2.4.2. Renin-Freisetzung

Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen gebildet. Diese sind granuläre, epitheloide Zellen in der Media der afferenten Arteriolen kurz vor ihrem Eintritt in die Glomerula. Da Prostaglandine auch im Cortex synthetisiert werden können, ist ein Zusammenhang dieser beiden Systeme möglich. In vitro Versuche zeigen, daß PG-Endoperoxide die Reninsekretion stimulieren. Während PGE_2 keinen Einfluß hat, wird die Reninfreisetzung durch $PGF_{2\alpha}$ gehemmt (117). Diese hemmende Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ kann für die verminderte Reninaktivität bei positiver Natriumbilanz mitverantwortlich sein. Hierbei wird neben einer allgemeinen Erniedrigung der PG-Synthese eine erhöhte Aktivität der PGE_2-9-Ketoreduktase (somit eine Dominanz von $PGF_{2\alpha}$) gefunden (117). Intrarenale Infusion von PGD_2, jedoch nicht von PGE_2 bewirken eine Erhöhung des Reninspiegels (14). Eine Vielzahl von Stimuli wie Arachidonsäure und Furosemid, welche die renale Prostaglandin-synthese steigern, erhöhen gleichzeitig die Reninsekretion. Die gesteigerte Reninsekretion nach diesen Reizen kann fast immer durch Hemmung der PG-Synthese vermindert werden (37, 117, 118, 119). Vermutlich spielt das PG-System bei allen drei Steuerungsmechanismen der Reninsekretion eine Mediatorrolle; nach Stimulierung der Barorezeptoren, Aktivierung ß-adrenerger Rezeptoren und Macula-densa-Mechanismus (118).

2.2.4.3. Elektrolyt-Ausscheidung

Die Rolle der Prostaglandine bei der Natrium-Ausscheidung ist zur Zeit noch umstritten. Die Ergebnisse der zahlreichen Versuche sind widersprüchlich. So wird postuliert, daß PGE_2 ein lokal antinatriuretisch wirkendes Hormon ist (112). Andere Studien zeigen bei gesunden Kindern eine positive Korrelation der Natrium- und PGE_2-Ausscheidung (130), während bei Erwachsenen keine Beziehung dieser beiden Parameter gefunden wurde (95, 109). Intrarenale Prostaglandin- und Arachidonsäureinfusion führten zur Natriurese und Diurese (14, 21). Wird zusätzlich zur Stimulation der PG-Synthese der Perfusionsdruck in der Niere künstlich konstant gehalten, so steigt zwar die PGE_2-Ausscheidung an, nicht aber die Natriumausscheidung. Auch nach Blockierung der PG-Synthese ändert sich unter konstantem Perfusionsdruck die Natriumausscheidung nicht (10). So läßt sich die natriuretische Wirkung der PGs eher durch ihren Einfluß auf den renalen Blutfluß, als durch direkten Angriff am tubulären System erklären.

Auch die Befunde über die Beeinflussung der renalen PG-Synthese durch die Natrium-Bilanz sind kontrovers. Unter positiver Na-Bilanz bei Hypertonikern korrelierte die Natrium-Ausscheidung mit der PGE_2-Ausscheidung (84). Dagegen wurde eine Hemmung der renalen PG-Synthese nach chronischer Kochsalzbelastung bei Kaninchen nachgewiesen (94).

Die gleichzeitig relativ erhöhte $PGF_{2\alpha}$ Bildung bei positiver NaCl-Bilanz wird durch eine Aktivierung der PGE-9-Ketoreduktase ausgelöst (94, 112).

Auch die Beziehung zwischen Kalium und Prostaglandinen ist umstritten. Bei Kindern wurde eine positive Korrelation von PGE_2 und Kalium im Urin festgestellt (130). Intrarenale Infusion von PGE_2 bewirkt einen Anstieg der Kaliumausscheidung (14). Diese vermehrte Ausscheidung könnte aber entsprechend der Natriurese durch den vermehrten Blutfluß bedingt sein. Andere Untersucher finden bei Kaliumverarmung eine Steigerung der renalen PGE-Synthese (39). Vermehrte Kaliumzufuhr bewirkt bei Ratten neben einem Abfall von PGE_2 einen Anstieg der $PGF_{2\alpha}$ Ausscheidung im Urin (118).

2.2.4.4. Interaktion von PGE_2 mit ADH

Zahlreiche Untersuchungen weisen auf eine antagonistische Wirkung von PGE_2 und ADH in der Niere hin (5, 12, 37, 91a, 115, 129). ADH aktiviert die Adenylcyclase in den distalen Tubuli an Sammelrohren. Dadurch wird vermehrt zyklisches Adenosinmonophosphat (3', 5'-cAMP) gebildet, das für die gesteigerte Wasserpermeabilität der Membran verantwortlich ist (32, S. 228) (Abb. 3).

Tierexperimente und Untersuchungen am Menschen zeigen, daß durch Blockierung der PG-Synthese sich die antidiuretische

Wirkung von ADH verstärkt, und somit PGE_2 einen physiologischen Antagonisten zu ADH darstellt. Nach Hemmung der PG-Synthese durch Indomethacin oder Ibuprofen ist bei gesunden Probanden unter Wasserbelastung die freie Wasserclearence vermindert und die Urinosmolalität erhöht. Die Wirkung von endogenem ADH wird somit verstärkt (12, 37). Nach exogener ADH-Applikation führt die Hemmung der PG-Synthese zu einer noch stärkeren Erniedrigung der Urinflußrate (12, 37). Beim hypophysektomierten Hund mit induzierter Wasserdiurese potenziert Indomethacin den Effekt von ADH auf die Wasserausscheidung (5). Intrarenale Arachidonsäureinfusion bei konstantem Perfusionsdruck der Niere bewirkt neben dem Anstieg der PGE_2-Ausscheidung eine Steigerung des Urinflusses (10). Da eine Beeinflussung des Urinflusses über den renalen Blutfluß und die GFR wegfällt, muß PGE_2 direkt am Tubulus und Sammelrohr wirken. Auch Untersuchungen an der Krötenblase zeigten, daß die antagonistische Wirkung von PGE_2 direkt an der Membran angreifen muß. Nur bei ADH, nicht aber bei cAMP, konnte die gesteigerte Wasserpermeabilität der Membran durch Hemmung der PG-Synthese vermindert werden. Daher wird angenommen, daß der Wirkmechanismus auf einer Hemmung der ADH-induzierten Stimulation der Adenylcyclase beruht (129).

Die meisten Untersuchungen über ADH und PGE_2 sind bei "extremen" Versuchsbedingungen durchgeführt worden, wie

Zufuhr von exogenem ADH, bei Wasserbelastung und bei Hemmung der PG-Synthese mit Indomethacin (5, 12, 37, 125). In einer Studie wurde das Verhältnis zwischen endogen gebildeten PGE_2 und der Wasserausscheidung beim Menschen unter physiologischen Basalbedingungen untersucht. Bei gesunden Erwachsenen zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Urinvolumen pro Zeiteinheit und der in der gleichen Zeit ausgeschiedenen PGE_2-Menge. Eine gleichartige Beziehung bestand zur Clearance von freiem Wasser (91a).

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß die PGE_2-Synthese durch ADH stimuliert werden kann. Bei Ratten mit Diabetes insipidus centralis wurde eine stark verminderte PGE_2-Ausscheidung im Urin festgestellt. Nach exogener ADH-Applikation stieg die PGE_2-Ausscheidung auf Normalwerte an (115). ADH stimuliert die Phospholipase bzw. Acylhydrolase in den Interstitialzellen und bewirkt so über eine vermehrte Bereitstellung an Arachidonsäure eine Steigerung der PG-Synthese (128, 129) (Abb. 3). Das Verhältnis von freier Arachidonsäure zu gebildeten PGE_2 wird von ADH nicht beeinflußt (129). Durch den Phospholipasehemmer Mepacrin, der die Freisetzung von Arachidonsäure aus Esterbindungen in Phospholipiden hemmt, kann die durch ADH-stimulierte PGE_2-Biosynthese verhindert werden (129). Interessant ist noch, daß die maximale bzw. submaximale

Steigerung der PGE_2-Synthese durch exogen zugeführtes ADH bei wesentlich geringeren ADH-Dosen erreicht wird, als die durch ADH hervorgerufene maximale Steigerung der Wasserpermeabilität. Die antagonistische Wirkung von PGE_2 könnte bei niedrigen ADH-Werten am bedeutendsten sein (129).

Die Interaktion von PGE_2 und ADH, Stimulation der PGE_2-Synthese durch ADH und Hemmung der hydroosmotischen Wirkung von ADH durch PGE_2 könnte als negatives feed-back gesehen werden (37, 120) (Abb. 3). Weitere Untersuchungen werden zeigen, welche Rolle dieses Regulationssystem tatsächlich spielt.

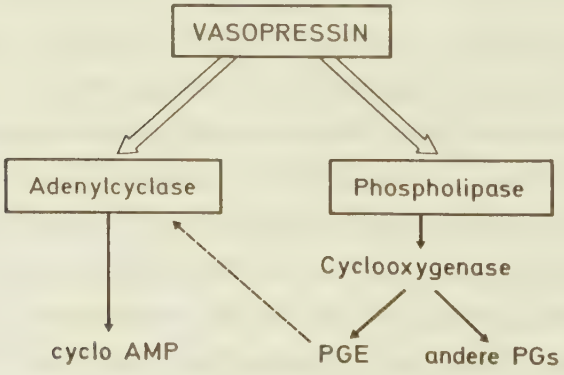


Abb.3: Vermutete Vasopressinwirkung am Sammelrohr.

2.2.5. Hypertonie und Prostaglandine

Die Niere spielt bei der Langzeitregulation des arteriellen Blutdrucks eine Schlüsselrolle. Sie kann über Änderungen der Salz-Wasser-Ausscheidung den Blutdruck auf beliebige Werte einstellen. Ist diese Fähigkeit eingeschränkt, z.B. durch gesteigerte Natrium- und Wasser-Rückresorption, oder durch erhöhten renalen Gefäßwiderstand, so muß der Blutdruck zur Sicherung der Homöostase des Gesamtorganismus steigen (43). Da die Niere sehr reich an Prostaglandinen ist, könnten sie auf diese Regulation Einfluß haben. Für PGE_2 wird eine antihypertensive Wirkung in der Niere postuliert (79). PGE_2 vermindert den renalen Gefäßwiderstand, teils durch direkte vasodilatorische Wirkung, teils durch Abschwächung der Vasokonstriktion von Angiotensin II oder α-adrenergen Impulsen.

Durch vermehrte Durchblutung der Medulla und direkten Antagonismus zu ADH steigert PGE_2 die Salz- und Wasser-Ausscheidung. Ein Defizit von PGE_2 könnte ein kausaler Faktor bei der Pathogenese der essentiellen Hypertonie oder Ausdruck einer durch die Hypertonie selbst verursachten Störung sein. Ebenso ist eine gesteigerte PGE_2 Synthese als reaktive Antwort auf den erhöhten Blutdruck denkbar. Neben den depressorischen Prostaglandinen (PGE_2, PGI_2) könnten auch die renalen pressorischen Prostaglandine ($PGF_{2\alpha}$,

Thromboxan) bei der Blutdruckregulation beteiligt sein. $PGF_{2\alpha}$, das intrarenal keine wesentliche direkte vasoaktive Wirkung hat (78), konstringiert die großen systemischen Venen und könnte so über vergrößerten Herzauswurf zu einem Blutdruckanstieg führen (79). Eine weitere Möglichkeit wäre die Verstärkung der adrenergen Neuroeffekterantwort (47a).

Viele Untersuchungen über das PG-System bei essentieller Hypertonie wurden an Rattenstämmen durchgeführt, die genetisch bedingt spontan einen Bluthochdruck entwickeln (2, 20, 73, 74, 76, 106, 112). Die gefundenen Änderungen des PG-Systems bei Ratten sind recht verwirrend und oft widersprüchlich. Zudem ist die Ratte als tierexperimentelles Modell der essentiellen Hypertonie auf dem PG-Sektor recht problematisch. PGE_2 wirkt in der Ratte, im Gegensatz zu allen anderen Species, vasokonstringierend (8a, 39a). Bedeutend und vergleichbar sind daher nur Änderungen der $PGF_{2\alpha}$-Synthese. $PGF_{2\alpha}$ wirkt beim Menschen und bei Ratten vasokonstriktorisch. In hypertensiven Ratten wurde im Vergleich zu normotensiven ein höherer $PGF_{2\alpha}$ Gewebespiegel (112), eine gesteigerte Syntheserate und vermehrte Urinausscheidung von $PGF_{2\alpha}$ gemessen (2).

Bei der essentiellen Hypertonie des Menschen wird ein Synthesedefekt der PGs in Betracht gezogen. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie wurde von mehreren Untersuchern eine erniedrigte Ausscheidung von PGE_2 im Urin festge-

stellt (1, 92, 109). Auch der Anstieg der PGE_2-Ausscheidung nach Stimulation mit Furosemid war im Hypertonikerkollektiv bedeutend niedriger (1, 92). Die $PGF_{2\alpha}$ Ausscheidung bei Hypertonikern unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe (92). Ein PG-Defizit beim Hypertoniker muß nicht allein auf das vasodilatorisch wirksame PGE_2 beschränkt sein. Daneben kann auch das ebenfalls vasodilatierende Prostacyclin vermindert sein. Hierzu liegen allerdings z.Zt. noch keine Befunde vor. Offen bleibt, ob es sich bei der verminderten renalen PGE_2-Bildung um eine primäre Störung, die die essentielle Hypertonie verursachen kann, oder um eine sekundäre Veränderung im Sinne beginnender blutdruckbedingter Gefäßschäden handelt. Ein pathogenetischer Faktor, der erhöhten Blutdruck verursacht, sollte schon lange vor der Manifestation der Hypertonie nachweisbar sein. Eine Untersuchung in dieser Richtung liegt bis jetzt nur für hypertensive Ratten mit erhöhter $PGF_{2\alpha}$Ausscheidung im Urin vor. Noch bevor die Hypertonie sich ausbildet, ist bei diesen Ratten die $PGF_{2\alpha}$Ausscheidung im Vergleich zu altersgleichen Kontrollgruppen erhöht (2). Hier könnte $PGF_{2\alpha}$ursächlich an der Entstehung der Hypertonie beteiligt sein.

2.2.6. Prostaglandine beim Neugeborenen

Über das PG-System beim Neugeborenen gibt es noch wenig Untersuchungen. Dazu kommt, daß die Fallzahl oft recht klein und die Untersuchung auf Frühgeborene oder kranke Neugeborene begrenzt ist.

Kritisch zu betrachten ist die Bestimmung der Prostaglandinspiegel im Plasma (siehe 2.2.3.3.). In einer Studie wurden bei Neugeborenen höhere PG-Plasmaspiegel als bei Erwachsenen gemessen; am 6. Lebenstag PGE_2:25 pg/ml, und $PGF_{2\alpha}$74 pg/ml (81).

Umgekehrte Verhältnisse wurden von einem anderen Untersucher gefunden, niedrige PGE_2 Werte beim Neugeborenen, die dann mit dem Alter ansteigen (100). Die hier gemessenen PG-Plasmakonzentrationen (z.B. beim Erwachsenen 500 pg/ml) erscheinen viel zu hoch und lassen an eine artefizielle Generation denken.

In der Perinatalperiode wird gelegentlich die Hemmung der PG-Synthese durch Indomethacin therapeutisch genutzt, um einen offenen Ductus arteriosus zu schließen. Dabei wurde manchmal eine vorübergehende rasche, dosisabhängige Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet, erkennbar am Anstieg des Serumkreatinins, Oligurie und verminderter Salzausscheidung bei normalen Blutdruckwerten (35, 52). Das

Reaktionsvermögen der PG-Synthese wurde auch an kranken Frühgeborenen gezeigt. Nach Indomethacingabe nahm die PGE_2-Ausscheidung im Urin ab, während sie nach Stimulation durch Furosemid anstieg (36). Die PG-Ausscheidung im Urin war bei Neugeborenen niedriger als bei Kindern und Erwachsenen, sowohl absolut als auf Körperoberfläche bezogen (16). Die letztgenannte Untersuchung ist allerdings wegen der verwandten Analysemethoden stark zweifelhaft (Bestimmung von PGA).

3. Materialien und Methoden

3.1. Neugeborene

Ziel dieser Studie war es, das Prostaglandinsystem der Niere an normalen, gesunden Neugeborenen zu untersuchen. Deshalb wurde dieses Projekt auf einer allgemeinen Neugeborenenstation einer Frauenklinik (I. Universitätsfrauenklinik München; Direktor Prof. Dr. Zander) durchgeführt. Neugeborene, die in dem Zeitraum vom 1. 2. 78 bis zum 31. 8. 78 auf dieser Station betreut wurden, bildeten das untersuchte Kollektiv. Die Zustimmung der Mutter war Voraussetzung. Die Neugeborenen waren gesund und zeigten bei der routinemäßig durchgeführten ärztlichen Untersuchung in den ersten Tagen nach der Geburt keine Hinweise auf Erkrankungen. Keines der Neugeborenen erhielt eine Infusion oder irgendein anderes Medikament. Um das Kollektiv auf normale, gesunde Neugeborene zu begrenzen, waren noch folgende Einschränkungen erforderlich. Neugeborene, deren Geburtsgewicht unter 2500 g lag und Frühgeborene mit einer Schwangerschaftsdauer unter 37 Wochen wurden ausgeschlossen, ebenso Neugeborene, bei denen eine intensive Überwachung notwendig war, und die deshalb innerhalb der Neugeborenenstation gesondert betreut wurden. Ausgeklammert wurden auch Kinder von Müttern mit sekundärer Hypertonie, oder mit Erkrankungen, wie Diabetes, Hyperthyreose, schwere

Pyelonephritis und Glomerulonephritis. Nicht zum Ausschluß führten indessen milde Formen einer EPH-Gestose der Mutter, die keine weitere medikamentöse Behandlung erforderten. Da die Untersuchung den Beginn einer Langzeitstudie darstellt, war der Wohnort im Raum München eine weitere Voraussetzung. Aus dem gleichen Grund wurden Neugeborene, die zur Adoption freigegeben waren, nicht berücksichtigt. Wegen der größeren Mobilität und den teilweise erheblichen Sprachschwierigkeiten wurden keine Kinder von Ausländerinnen untersucht. Dadurch wurde vermieden, daß eventuell vorhandene ethnische Unterschiede die Ergebnisse beeinflussen.

Insgesamt sind 144 Neugeborene untersucht worden, 81 Jungen und 56 Mädchen. Unter ihnen befand sich ein zweieiiges Zwillingspaar. Die meisten Neugeborenen (100) kamen durch eine Spontangeburt zur Welt. Bei 32 Neugeborenen wurde die Geburt durch Vakuumextraktion beendet und bei 12 Neugeborenen war eine Sectio notwendig. Die Schwangerschaftsdauer betrug im Durchschnitt 39,9 $\pm$ 0,9 (SD) Wochen. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei 3414 g $\pm$ 462 (SD). Der Apgarindex war bei allen untersuchten Neugeborenen im Normalbereich (8 - 10).

Die klinische Pflege und Betreuung der Neugeborenen wurde von dieser Studie nicht beeinflußt. Die Neugeborenen erhielten sechs Mahlzeiten pro Tag mit einer siebenstündigen Nachtpause. Der überwiegende Teil wurde gestillt und zwischendurch oft mit künstlicher Milchnahrung oder Tee gefüttert.

3.2. Untersuchungen

Bei den Untersuchungen mußte ein Kompromiß geschlossen werden zwischen drei unterschiedlichen Anforderungen; dem wissenschaftlichen Anspruch, möglichst exakte, reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, dem humanen Aspekt, Neugeborene so wenig wie möglich zu belästigen, und den Erwartungen der Klinik, den Stationsbetrieb nicht zu stören.

3.2.1. Urinsammeln

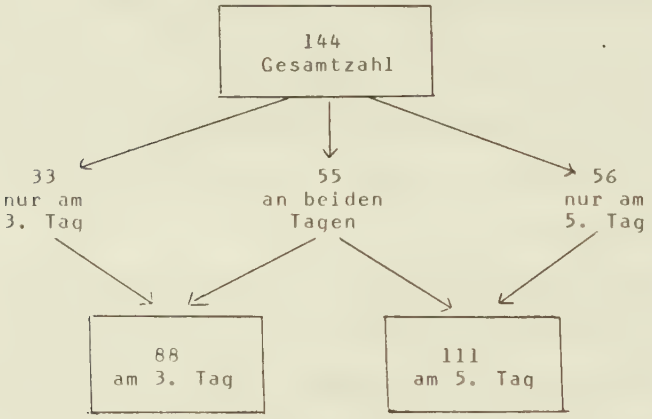
Als Untersuchungstage boten sich der 3. und 5. Lebenstag an. Am 3. Tag war es erstmals möglich, eine ausreichende Menge Urin von den meisten Neugeborenen zu erhalten. Bei normaler Schwangerschaft und unkomplizierter Geburt war der 5. Tag der letzte des Krankenhausaufenthaltes. Das genaue Alter zu Beginn der Urinsammelperiode schwankte am 3. Tag zwischen 31 und 55 Stunden, am 5. Tag zwischen 79 und 103 Stunden. Urin wurde mit Plastikurinbeuteln gesammelt, die über die Urethralöffnung geklebt wurden. Mit dieser Methode war es aber nicht möglich, die gesamte Menge eines bestimmten Zeitraums zu erhalten. Ein Teil des Urins floß in die Windeln, da der angeklebte Urinbeutel nicht dicht abschloß und Mütter und Schwestern die Neugeborenen beim Stillen oder Füttern bewegten. Das Urinsammeln mußte deshalb darauf beschränkt werden, eine genügende Menge Urin (ca. 20 -

30 ml) von jedem Neugeborenen zu sammeln. Der erste Urinbeutel wurde morgens um sieben Uhr beim Wickeln angeklebt, und jeder weitere beim nächsten Wickelzeitpunkt. Gesammelt wurde nur solange, bis die erforderliche Menge erreicht war, längstens aber bis 19.00 Uhr. Bei längerer Sammelzeit besteht die Gefahr des Wundwerdens der Haut durch das Aufkleben des Beutels. Die durchschnittliche Sammeldauer betrug acht Stunden. Der Urin wurde bis zur Analyse, die in der Regel innerhalb von drei Wochen erfolgte, eingefroren und bei -20° C gelagert.

Trotz größter Bemühungen war es aber nicht möglich, von allen Neugeborenen an beiden Tagen Ergebnisse zu bekommen. Öfters reichte die gesammelte Menge Urin für die Analyse nicht aus. Am 3. Tag war der Urinfluß im Sammelzeitraum sehr niedrig, manchmal gleich Null. Vor allem bei Mädchen floß viel Urin durch undichte Stellen zwischen Haut und aufgeklebtem Beutel in die Windeln, oder der gesammelte Urin mußte verworfen werden, da Stuhl beigemengt war. Bei einigen Neugeborenen reagierte die Haut auf das Ankleben der Beutel überempfindlich und wurde wund, so daß nicht weitergesammelt wurde. Ein paar Neugeborene wurden am 5. Tag vorzeitig entlassen oder lagen aufgrund hoher Bilirubinwerte im Inkubator.

Daher liegen nur von 55 Neugeborenen Ergebnisse von beiden Untersuchungstagen vor, daneben von 33 nur am 3. Tag und von

56 nur am 5. Tag. Insgesamt wurden 88 Urinproben von 3-Tage alten Neugeborenen und 111 Urinproben von 5-Tage alten untersucht.



3.2.2. Blutdruckmessung

Der systolische Blutdruck der Neugeborenen wurde mit einem unblutigen Ultraschall-Blutdruckmeßgerät, der Arteriosonde 1020 (Roche) gemessen. Das Gerät arbeitet nach der bekannten Blutdruck-Manschetten-Technik (51). Arterielle Wandbewegungen werden mittels Ultraschall (bei Neugeborenen mit

einer Frequenz von 8 MHz) erfaßt und in definierte akustische Signale, ähnlich den Korotkoff-Signalen, umgewandelt. Der aufblasbare Teil der Manschette ist 4 cm breit. Dies entspricht der Empfehlung, daß die Manschettenbreite den Armdurchmesser um 20 % überschreiten soll (4). Der Meßfühler (2 x 0,5 cm), mit Druckknöpfen an der Manschette befestigt, wurde über die zuvor getastete Oberarmarterie (Arteria brachialis) gelegt. Um die akustischen Signale möglichst klar zu hören, vor allem um sie von Störgeräuschen wie Muskelbewegungen abzugrenzen, wurde das Gerät auf höchste Lautstärke und größte Empfindlichkeit eingestellt. Durch die Benutzung der Kopfhörer konnten die Signale aufgrund fehlender Nebengeräusche besser gehört werden und eine Belästigung anderer Neugeborenen und des Pflegepersonals im Zimmer wurde vermieden.

An beiden Untersuchungstagen wurde der systolische Blutdruck dreimal gemessen, morgens, mittags und am Nachmittag oder Abend. Um immer vergleichbare Ruhewerte zu erhalten, lagen die Messungen mindestens eine viertel Stunde nach dem letzten Füttern und eine halbe Stunde vor dem nächsten Windelwechsel. Der Blutdruck wurde nur beim schlafenden Neugeborenen gemessen, d.h. die Augen waren geschlossen und heftigere Bewegungen nicht erkennbar. Der gemessene Wert dürfte nur dem Ruhewert, nicht aber dem Basalwert entsprechen, da schon das Anlegen und Aufpumpen der Manschette die Neugeborenen irritiert. Zu jedem Zeitpunkt wurde der

Blutdruck mindestens dreimal, im Abstand von einigen Minuten, gemessen. Davon wurden diejenigen Werte gemittelt, die nicht weiter als 5 mm Hg voneinander entfernt lagen.

3.2.3. Sonstige Daten

Trinkmenge, Schwangerschaftsdauer, Länge und Gewicht der Neugeborenen wurden aus dem Krankenblatt entnommen. Die Körperoberfläche wurde über das Diagramm in den Geigy-Tabellen ermittelt.

3.3. Analyse des Urins

Die Urinkonzentration von Natrium und Kalium wurde flammenphotometrisch bestimmt, Kreatinin über die Jaffe-Reaktion (alkalische Pikrinsäurelösung) und Osmolalität über Gefrierpunktserniedrigung. Die Analyse des PG-Gehalts im Urin erfolgte radioimmunologisch, die hier angewandte Methode wurde schon früher ausführlich dargestellt (93, 94). Im wesentlichen handelt es sich um 3 Schritte: - Extraktion des auf pH 3,5 angesäuerten Urins mit organischen Lösungsmitteln, - säulenchromatographische Trennung der PG-Gruppen nach Polarität, - und anschließender Radioimmunoassay mit Hilfe hochspezifischer Antikörper gegen PGE_2 bzw. $PGF_{2\alpha}$ (92). Die Ergebnisse wurden entsprechend den gemessenen Werten des Isotopenindikators, der vor der Extraktion beigefügt wurde, korrigiert. Die Variabilität des mit-

gelaufenen Standardkontrollurins betrug für PGE_2 8,2 % und für $PGF_{2\alpha}$ 6,7 %.

3.4. Beschreibung der Auswertung

Wegen oben genannter Schwierigkeiten war es nicht möglich, den Urin vollständig über einen bestimmten Zeitraum zu sammeln. Daher konnte die Ausscheidung der Prostaglandine und Elektrolyte nicht pro Zeiteinheit, wie normalerweise üblich, angegeben werden. Da die Urinausscheidung vom 3. zum 5. Tag ansteigt, reicht die Konzentrationsangabe pro ml Urin nicht aus. Um die Ausscheidungsmengen vergleichbar zu machen und Änderungen aufzeigen zu können, wurden sowohl Prostaglandine (in pg) als auch Elektrolyte (in m mol) auf mg Kreatinin bezogen, da die Kreatininausscheidung innerhalb des Untersuchungszeitraums weitgehend konstant ist (96).

Wenn nicht anders angegeben, erscheinen alle Werte als Mittelwerte $\pm$ SEM. Für die statistische Auswertung der Änderungen vom 3. und 5. Tag und geschlechtsspezifischer Unterschiede wurde der Student-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Die Berechnung erfolgte nach ln-Transformation der Orginaldaten, weil so die Kriterien einer de Moivre-Verteilung besser erfüllt waren. Da die Streuung der Elektrolytausscheidung sehr groß war, wurden für Natrium und Kalium die Medianwerte:Streufaktor angegeben, die die

Lage der zentralen Tendenz besser ausdrücken. Durch Multiplikation des Medianwerts mit dem Streufaktor erhält man die obere Grenze, durch Division die untere Grenze des ein Sigmabereiches (58). Die Ergebnisse der Regressionsanalysen, mit Originaldaten oder nach ln-Transformation berechnet, unterschieden sich kaum. Als Signifikanzniveaus (zweiseitig) wurden benutzt:

$p \leq 0{,}05$, $p \leq 0{,}01$ und $p \leq 0{,}001$.

4. Ergebnisse

4.1. Gewicht und Kreatininausscheidung

Das Geburtsgewicht betrug bei Jungen durchschnittlich 3469 g ± 58 g, bei Mädchen 3346 g ± 48 g. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant ($0{,}20 > p > 0{,}05$). Am 3. Tag verringerte sich das Gewicht um 4 % (Jungen: 3328 g ± 65 g, Mädchen: 3201 g ± 70 g) und stieg zum 5. Tag wieder an (Jungen: 3407 g ± 68 g, Mädchen: 3248 g ± 49 g (Abb. 4). Die Körperoberfläche der Neugeborenen lag bei 0,21 m^2 ± 0,002 m^2.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied findet sich auch in der Ausscheidung von Kreatinin im Urin. Jungen scheiden am 3. Tag und am 5. Tag mehr Kreatinin aus (3. Tag: $p < 0{,}05$, 5. Tag: $p < 0{,}01$ (Abb. 5, Tab. 1). Eine positive Korrelation von Gewicht und Kreatininausscheidung zeigt sich am 5. Tag ($r = 0{,}196$, $p < 0{,}05$). Da die Kreatininkonzentration den Bezugspunkt für alle anderen Urinparameter darstellt, werden diese Ergebnisse bei Jungen und Mädchen auch getrennt betrachtet.

4.2. Änderungen vom 3. zum 5. Lebenstag

4.2.1. Prostaglandine

Die Prostaglandinausscheidung im Urin ist, wie die meisten quantitativen Daten in der Medizin, linksgipflig verteilt.

Die Häufigkeitsverteilung von $PGF_{2\alpha}$ /mg Kreatinin für alle Neugeborenen an beiden Tagen zusammen stellt sich als asymmetrische, linksgipflige Kurve dar (Abb. 6). Erst durch logarithmische Transformation der $PGF_{2\alpha}$-Werte erhält man eine Normalverteilung (Abb. 7).

Am 3. und am 5. Lebenstag wird mehr $PGF_{2\alpha}$ als PGE_2 im Urin ausgeschieden (3. Tag $p < 0{,}001$, 5. Tag $p < 0{,}01$) (Abb. 8). Während $PGF_{2\alpha}$ an beiden Tagen annähernd gleich hoch ist, (3. Tag 2255 pg/mg Kreat. $\pm$ 174 pg/mg Kreat.; 5. Tag: 1959 pg/mg Kreat. $\pm$ 132 pg/mg Kreat.), steigt PGE_2 von 755 pg/mg Kreat. $\pm$ 62 pg/mg Kreat. auf 1469 pg/mg Kreat. $\pm$ 96 pg/mg Kreat. an (Tab. 1, Abb. 9). Dieser Anstieg der PGE_2 Ausscheidung vom 3. zum 5. Tag bleibt auch hoch signifikant ($p < 0{,}001$), wenn Jungen und Mädchen getrennt betrachtet werden. Das Verhältnis $PGF_{2\alpha}$ zu PGE_2 ändert sich zugunsten von PGE_2 (3. Tag: 2,99, 5. Tag: 1,33).

Um Werte von Jungen und Mädchen zu vergleichen, muß man wegen der unterschiedlichen Kreatininausscheidung auf die Angaben pro ml zurückgehen. Während bei $PGF_{2\alpha}$ keine Tendenz erkennbar ist, liegt die PGE_2 Ausscheidung der Jungen an beiden Tagen etwas höher. Der Unterschied ist aber nicht signifikant.

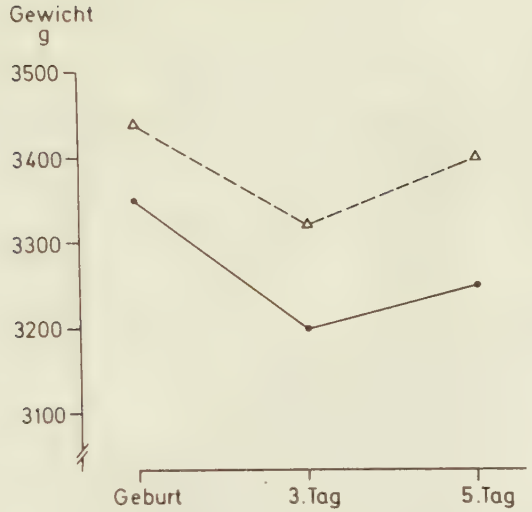


Abb.4: Gewicht in der ersten Lebenswoche

—•— Mädchen Δ- - -Δ Jungen

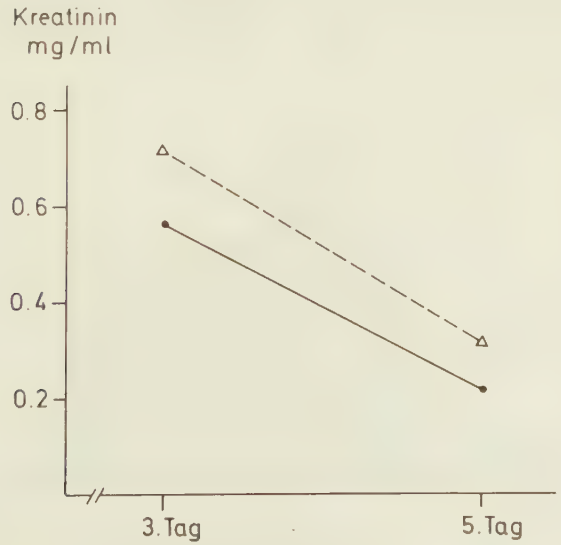


Abb.5: Geschlechtsspezifischer Unterschied der Kreatinin-ausscheidung am 3. und 5. Lebenstag.

3. Tag: $p < 0,05$ 5. Tag: $p < 0.01$

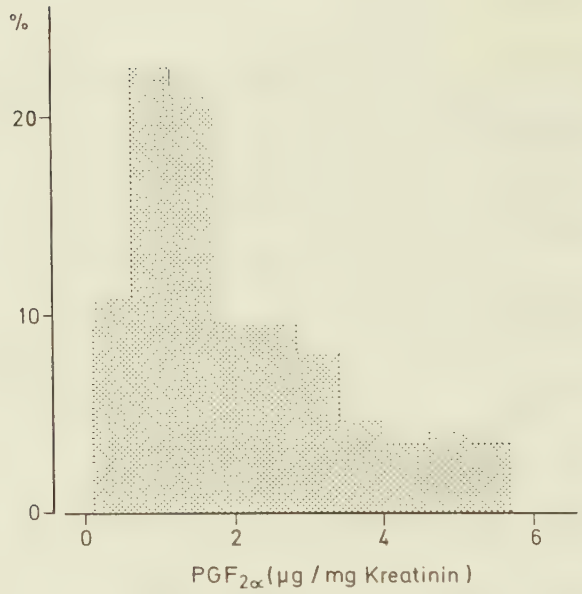


Abb.6: Häufigkeitsverteilung von $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. von allen Neugeborenen an beiden Tagen. Die Verteilung der Orginaldaten stellt sich als asymmetrische, linksgipflige Kurve dar.

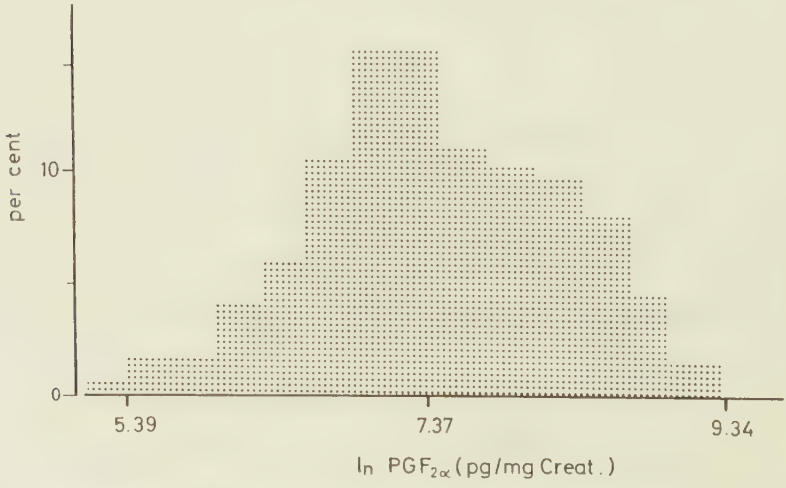


Abb.7: Häufigkeitsverteilung von ln $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. von allen Neugeborenen an beiden Tagen. Durch die logarithmische

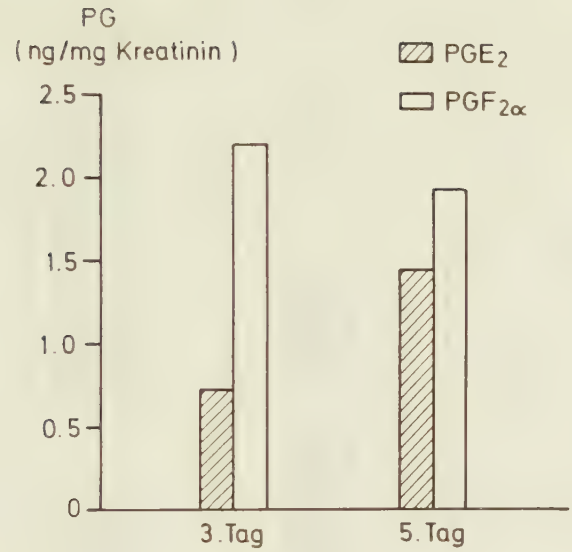


Abb.8: Vergleich der Ausscheidung von $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. und PGE_2/mg Kreat. am 3. und 5. Lebenstag.

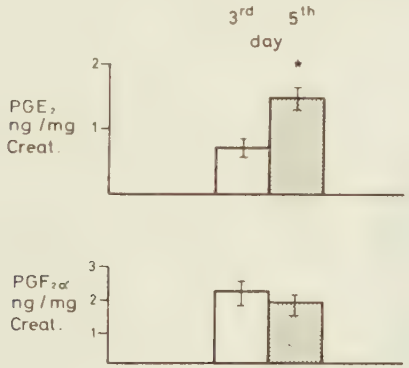


Abb.9: Ausscheidung von PGE_2/mg Kreat. und $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. der Neugeborenen am 3. und 5. Lebenstag. Der Anstieg der PGE_2-Ausscheidung ist signigikant, $p < 0{,}001$.

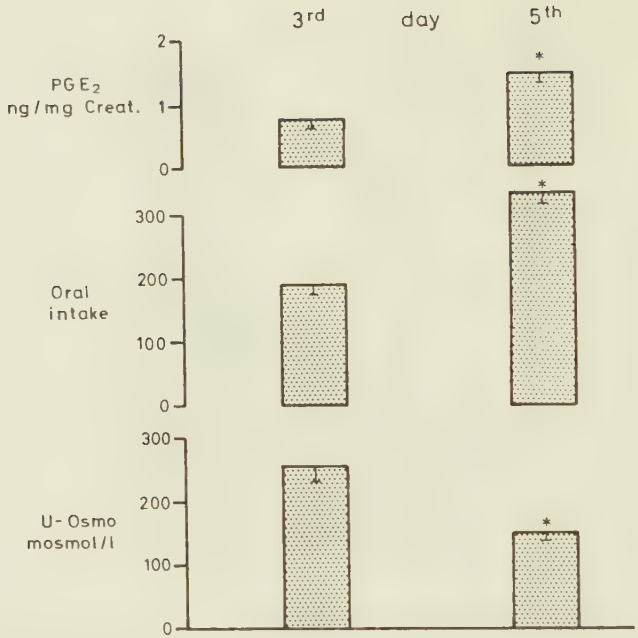


Abb.10: Trinkmenge, Urinosmolalität und PGE_2-Ausscheidung bei gesunden Kindern in der ersten Lebenswoche.
* $p \leq 0.001$

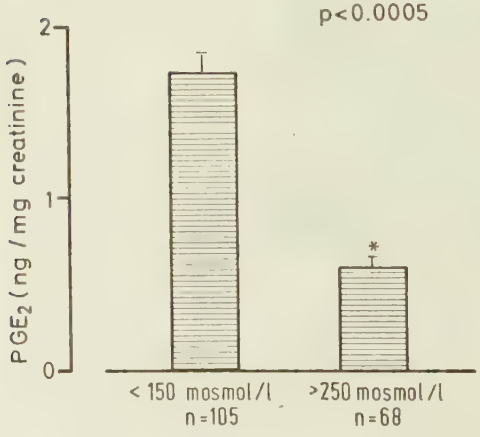


Abb.11: PGE_2-Ausscheidung bei Neugeborenen mit einer Urinosmolalität über 250 mosm/l und unter 150 mosm/l.

Aufgliederung der gemessenen Größen bei Neugeborenen:

	Gesamtkollektiv		männlich		weiblich	
n	88	111	51	61	37	50
Tag	3	5	3	5	3	5
$_2$(pg/mg Kreat.)	755±62	1469±96***	685±58	1391±129***	853±124	1565±144***
$_{2\alpha}$(pg/mg Kreat.)	2255±174	1959±132	1884±185	1912±178	2767±309	2015±181
m/l	254±11	151±8***	253±12	153±13***	256±19	149±9***
at. (mg/ml)	0,68±0,05	0,28±0,02***	0,72±0,05	0,32±0,03***	0,58±0,06	0,24±0,02***
$_{yst}$(mm Hg)	72,9±0,6	75,8±0,7***	72,4±0,8	75,5±0,9**	73,5±0,9	76,2±11*

elle 1: Zusammenstellung der Einzelergebnisse (Mittelwert ± SEM). Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Tagen ist duch die Sterne als Signifikanzniveau hinter dem 5. Tag angegeben.
(Die Berechnung erfolgte hierzu nach ln Transformation)

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

4.2.2. Osmolalität und Elektrolytausscheidung

Die Urinosmolalität fällt vom 3. Tag zum 5. Tag stark ab. Dieser Abfall von 254 mosm/l ± 11 msom/l auf 151 mosm/l ± 8 mosm/l ist hoch signifikant ($p < 0,001$) (Tab. 1, Abb. 10). Die mittlere Urinosmolalität von Jungen und Mädchen ist an beiden Tagen nahezu identisch. Die Trinkmenge (gemessen über Wiegen der Kinder vor und nach jeder einzelnen Fütterperiode) stieg von 192 ± 5,4 g am 3. Tag auf 337 ± 6 g am 5. Tag ($p < 0,001$) (Abb. 10). Die Ausscheidung von Natrium und Kalium pro mg Kreatinin unterliegt großen Schwankungen. Die Werte waren nur nach logarithmischer Transformation und Aufteilung in die Teilkollektive Jungen und Mädchen normal verteilt. In der Tab. 2 werden deshalb nur Medianwerte der Originaldaten mit Streufaktor angegeben.

Die Natriumausscheidung pro mg Kreatinin stieg vom 3. zum 5. Tag bei Jungen und Mädchen an ($p < 0,01$). Der Anstieg der Kaliumausscheidung pro mg Kreatinin vom 3. zum 5. Tag war geringer, signifikant wurde er nur bei Mädchen ($p < 0,05$). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Elektrolytausscheidung sind auf die Bezugsgröße Kreatinin zurückzuführen (Tab. 2). Die Kaliumausscheidung übersteigt an beiden Tagen bei beiden Geschlechtern die Natriumausscheidung ($p < 0,001$). Der Natrium/Kalium Quotient steigt bei Jungen von 0,66 am 3. Tag auf 0,84 am 5. Tag, bei Mädchen von 0,80 auf 0,92.

Betrachtet man die Ausscheidung der Elektrolyte pro ml Urin, so bleibt die Natrium-Ausscheidung konstant (10 ± 10,8 ml am 3. Tag, 10 ± 12,5 ml am 5. Tag), während die Ausscheidung von Kalium vom 3. zum 5. Tag abfällt (von 20 ± 9,5 ml auf 12,4 ± 9,6 ml).

4.2.3. Blutdruckwerte

Der systolische Blutdruck stieg von 72,9 mmHg ± 0,6 am 3. Tag auf 75,8 mmHg ± 0,7 mmHg am 5. Tag ($p < 0,001$) (Tab. 1). Der Anstieg bleibt auch signifikant, wenn Jungen und Mädchen getrennt betrachtet werden (Jungen $p < 0,01$, Mädchen: $p < 0,05$).

4.3. Korrelationen der Prostaglandine zu Osmolalität, Elektrolyten und zum systolischen Blutdruck

In der Neugeborenengruppe mit einer Urinosmolalität über 250 mosmol/l (n = 68) war die PGE_2-Ausscheidung mit 593 ± 72 pg/mg Kreatinin deutlich niedriger als in der Gruppe mit einer Urinosmolalität unter 150 mosmol/l. wo im Mittel 1631 ± 117 pg/mg Kreatinin ausgeschieden wurden ($p < 0,0005$, Abb. 11).

Für das gesamte untersuchte Kollektiv korreliert die Urinosmolalität negativ mit der Ausscheidung von PGE_2/mg

Kreatinin im Urin ($r = -0,55$, $p < 0,001$) (Abb. 12). Diese negative Korrelation bleibt auch signifikant, wenn jeder Tag einzeln betrachtet wird (3. Tag: $r = -0,39$, $p < 0,001$; 5. Tag: $r = -0,44$, $p < 0,001$). Kein Zusammenhang bestand zwischen $PGF_{2\alpha}$ und Osmolalität.

Eine positive Korrelation ergab sich zwischen der Ausscheidung von $PGF_{2\alpha}$/ml und Kalium/ml (Abb. 13). Auch diese Korrelation war signifikant für beide Tage gemeinsam, wie auch für jeden Tag einzeln betrachtet (3. Tag: $r = 0,25$, $p < 0,01$; 5. Tag: $r = 0,20$, $p < 0,001$). Die Ausscheidung von PGE_2/ml und Kalium/ml und ebenso von $PGF_{2\alpha}$ und Natrium/ml waren unabhängig voneinander. Keine Beziehung ergab sich für Natrium/ml und PGE_2/ml bzw. $PGF_{2\alpha}$/ml.

Nur am 5. Tag signifikant war die positive Korrelation von $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. und systolischen Blutdruck ($r = 0,23$, $p < 0,05$) (Abb. 14). Unabhängig vom Blutdruck waren die PGE_2-, Natrium- und Kalium-Ausscheidungen pro mg Kreatinin.

	männlich		weiblich	
n	51	61	37	50
Tag	3	5	3	5
Na^+mmol/mg Kreat.	9,2 ⋮ 2,7	←**→ 19,5 ⋮ 2,0	16,3 ⋮ 3,1	←**→ 34,2 ⋮ 3,5
	↑ *** ↓	↑ *** ↓	↑ *** ↓	
K^+mmol/mg Kreat.	29,6 ⋮ 1,7	35,1 ⋮ 1,8	33,3 ⋮ 1,65	←*→ 46,1 ⋮ 1,86

Tabelle 2: Ausscheidung von Natrium und Kalium pro ml Kreatinin. Wegen der sehr großen Streuung wird nur der Medianwert : Streufaktor angegeben. Signifikante Beziehungen der einzelnen Werte zueinander werden durch Pfeile mit der entsprechender Sternzahl angegeben.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

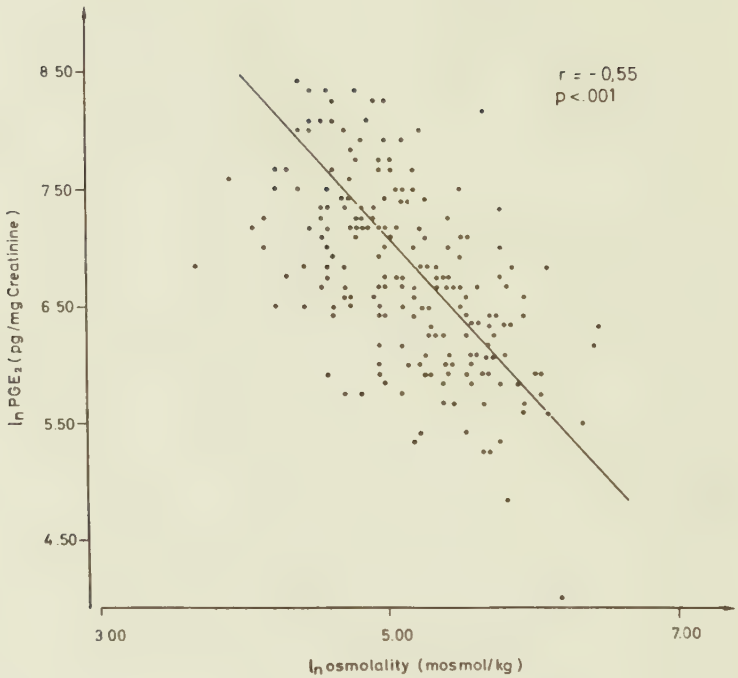


Abb.12: Negative Korrelation von Urinosmolalität und PGE_2/mg Kreat. bei gesunden Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.

Steigung der Geraden: $y = -0,81x + 10,9$

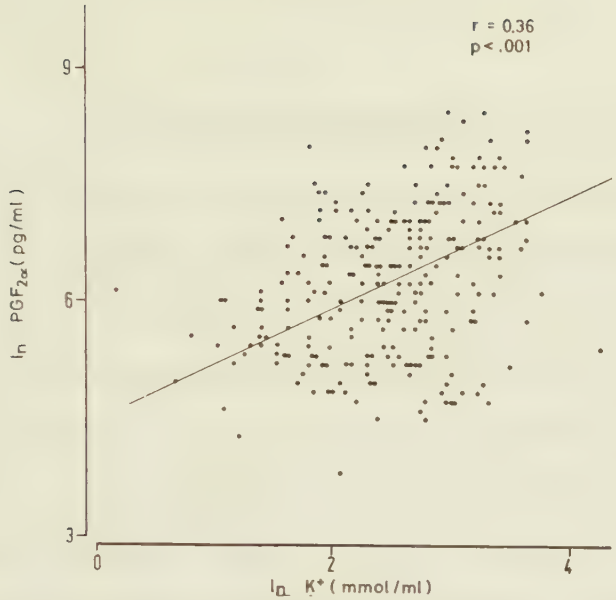


Abb.13: Positive Korrelation der Ausscheidung von $PGF_{2\alpha}$/ml und Kalium bei Neugeborenen in der ersten Lebenswoche.

$y = 4,6 + 0,51x$

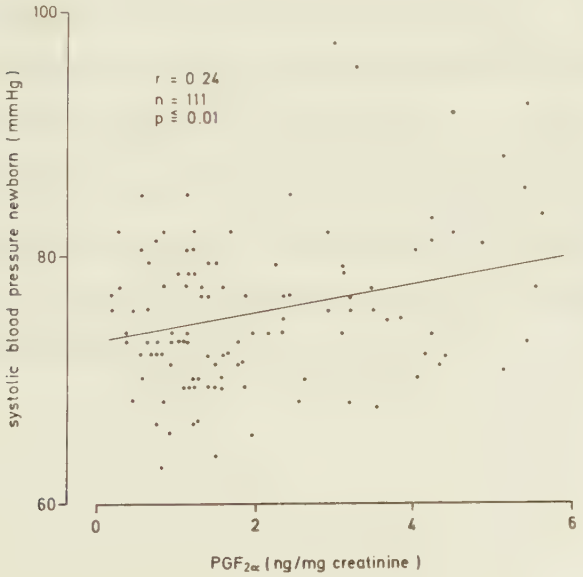


Abb.14: Positive Korrelation von $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. und systolischem Blutdruck bei Neugeborenen am 5. Lebenstag.

$y = 53 + 0,18x$

4.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Ausscheidung von Prostaglandinen und Elektrolyten bezogen auf mg Kreatinin war bei Mädchen stets größer als bei Jungen. Signifikant war dieser Unterschied bei Natrium an beiden Tagen, bei $PGF_{2\alpha}$ am 3. Tag und am 5. Tag bei Kalium. Betrachtet man die Konzentrationen von Prostaglandinen und Elektrolyten pro Milliliter, so zeigen sich kaum geschlechtsspezifische Unterschiede. Hinzu kommt, daß die mittlere Urinosmolalität bei Mädchen und Jungen fast identisch ist. Es stellt sich die Frage, ob die höheren, auf mg Kreatinin bezogenen Werte der Mädchen durch ihre niedrigere Kreatininausscheidung pro ml vorgetäuscht werden. Die Kreatininausscheidung war bei Jungen an beiden Tagen um den Faktor 1,3 höher. Korrigiert man die Prostaglandin- und Elektrolytausscheidung der Mädchen um diesen Faktor (Division durch 1,3) so zeigt sich weder in der Prostaglandinausscheidung noch in der Elektrolytausscheidung ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied. Das Verhältnis der Prostaglandin- und Elektrolytausscheidung von Jungen zu Mädchen ist nun in beiden Fällen identisch, gleichgültig ob die Konzentrationen pro ml oder auf mg Kreatinin bezogene Werte betrachtet werden.

4.5. Vergleich der Prostaglandinausscheidung mit Erwachsenenwerten

Um die PG-Ausscheidung des Neugeborenen mit Erwachsenenwerten zu vergleichen, ist es notwendig, sie auf die Einheit pg/min/1,73 m^2 umzuwandeln. Als grober Anhaltspunkt diente die Angabe einer früheren Untersuchung, nach der die Kreatininausscheidung in der ersten Lebenswoche 1,6 mg/h/1,73 m^2 beträgt (60). Die so ermittelte Prostaglandinausscheidung der Neugeborenen wurde (nach erfolgter Korrektur der Werte des weiblichen Teilkollektivs entsprechend der Kreatininausscheidung), den im gleichen Labor bestimmten Ausscheidungswerten Erwachsener gegenübergestellt (92). Die Prostaglandinbestimmung dieser beiden Untersuchungen erfolgte nach der gleichen Methode und im gleichen Labor. Die $PGF_{2\alpha}$ Ausscheidung der Jungen war an beiden Tagen mit den Werten der Männer fast identisch, die $PGF_{2\alpha}$ Werte der Mädchen gegenüber den Frauen nur geringfügig höher. Die PGE_2-Ausscheidung der Neugeborenen war am 3. Tag gegenüber den Erwachsenen noch stark erniedrigt. Durch den starken Anstieg von PGE_2 am 5. Tag verschwindet dieser Unterschied.

	Neugeborene				Erwachsene (♀)	
	3. Tag		5. Tag			
	Jungen	Mädchen	Jungen	Mädchen	Männer	Frauen
PGE_2 pg/min/1,73m^2	183	175	370	417	335	315
$PGF_{2\alpha}$ pg/min/1,73m^2	502	568	509	537	508	466

Tab. 3: Vergleich der Prostaglandinausscheidung der Neugeborenen mit Erwachsenenwerten. Die PG-Ausscheidung der Neugeborenen wurde auf die Einheit pg/min/1,73m^2 umgerechnet. (Kreatininausscheidung in der ersten Lebenswoche: 1,6mg/h/1,73m^2 (60)).

5. Diskussion

5.1. Kreatinin

Um das Prostaglandinsystem der Niere des Neugeborenen, vor allem um Veränderungen in der ersten Lebenswoche beschreiben zu können, müssen die ausgeschiedenen Mengen vergleichbar sein. Der Bezug der Ausscheidung pro Zeiteinheit und Körperoberfläche eignet sich beim Säugling wegen der großen Schwierigkeiten des vollständigen Urinsammelns schlecht (24). Für gleiche Altersgruppen bietet sich das endogen gebildete Kreatinin als Bezugsgröße für die Ausscheidung anderer Harnbestandteile an (24).

Kreatinin entsteht in den Muskelzellen aus Kreatin, wird kontinuierlich ins Blut abgegeben und von der Niere ausgeschieden. Die Kreatininausscheidung des Neugeborenen ist niedriger als die des Erwachsenen, sowohl pro Tag, pro Körperoberfläche (60) als auch pro ml Urin (24). Der Abfall der Kreatininausscheidung in der ersten Lebenswoche in dieser Studie stimmt mit anderen Untersuchungen überein (24, 96), allerdings werden teilweise niedrigere Kreatininkonzentrationen angegeben. Die geringere Kreatininkonzentration am 5. Tag dürfte hauptsächlich durch den vermehrten Urinfluß (Urinosmolalität fällt von 250 mosm/l auf 150 mosm/l) hervorgerufen sein. Die Kreatininausscheidung pro Zeiteinheit pro m^2 Körperoberfläche steigt inner-

halb der ersten Wochen an (60), zwischen dem 3. und 5. Lebenstag dürfte der Anstieg jedoch nicht signifikant sein (96). Da die Kreatininausscheidung nur linear ansteigt, im Gegensatz zu anderen Urinparametern wie z.B. Harnstoff (60), die exponentiell ansteigen, kann Kreatinin als Bezugsgröße benutzt werden. In keiner der oben genannten Untersuchungen wird die Kreatininausscheidung für männliche und weibliche Neugeborene getrennt dargestellt. Die in dieser Arbeit gefundene höhere Kreatininausscheidung bei Jungen ist sowohl am 3. Tag wie auch am 5. Tag signifikant. Eine mögliche Ursache für erhöhte Kreatininausscheidung ist exogen zugeführtes Kreatinin oder dessen Vorstufe Kreatin bzw. Kreatinphosphat,(z.B. durch Fleischnahrung) (46, S. 878). Da jedoch Jungen und Mädchen gestillt wurden oder industrielle Milchnahrung erhielten, kann dies keine Rolle spielen. Eine akute Einschränkung der Nierenfunktion kann zu verminderter Kreatininausscheidung führen. Die weiblichen Neugeborenen in der vorliegenden Studie zeigten jedoch keine klinischen Zeichen, die darauf hindeuten würden. Die Kreatinin-Ausscheidung steht in einer konstanten Beziehung zur Muskelmasse und damit zum Körpergewicht (46, S. 881). So scheiden Männer 2 g/Tag und Frauen 1,5 g/Tag Kreatinin aus (98, S. 969). In der vorliegenden Untersuchung ist das Geburtsgewicht der Jungen mit 3469 g höher als das der Mädchen (3346 g). Dieser Unterschied ist zwar nicht signifikant, wahrscheinlich wegen relativ geringer Fallzahl, wird aber

von der Literatur bestätigt, Jungen: 3500 g, Mädchen 3350 g (25, S. 1). Auch die positive Korrelation von Gewicht und Kreatininausscheidung am 5. Tag spricht dafür, daß die vermehrte Kreatininausscheidung der Jungen durch größeres Gewicht bzw. vor allem vermehrte Muskelmasse bedingt ist. Dazu kommt, daß das Verhältnis der Kreatininausscheidung von männlichen zu weiblichen Neugeborenen dem von Männern zu Frauen entspricht (= 1,3).

Die stärkere Ausprägung der Muskelmasse beim Mann im Vergleich zur Frau ist durch Androgene bedingt (32, S. 317, 98, S. 378). Im männlichen Feten sind die Tubuli seminiferi und die Leydig'schen Zwischenzellen schon in der 9., 10. Woche ausgebildet (82). Die Serumkonzentration von Testosteron ist im männlichen Feten gegenüber dem Weiblichen vor allem in der 11. - 17. Woche erhöht, (zum Zeitpunkt der genitalen Differenzierung) und fällt dann wieder ab. Gemessen wurde in dieser Untersuchung allerdings nur bis zur 24. Woche (89). Über die Verhältnisse bei der Geburt geben am besten die Konzentrationen im Nabelschnurblut Auskunft. So fand man bei Jungen erhöhte Werte von Progesteron, 17-Hydroxyprogesteron (101) und Testosteron (29). Nur Testosteron bleibt in den ersten Wochen erhöht, steigt sogar bis zum 3. Monat noch an, und fällt dann ab. Nach dem 7. Monat besteht kein Unterschied mehr zur Konzentration der Mädchen und der präpubertären Jungen (29, 30). Die hohe Testosteronkonzentration der Jungen könnte somit

ursächlich über größere Muskelmasse für die erhöhte Kreatininausscheidung des männlichen Teilkollektivs verantwortlich sein. In Betracht zu ziehen ist auch, daß die hohen Konzentrationen von Testosteron und Kreatinin zwei unabhängige Größen darstellen, vielleicht aus einer Reihe von mehreren geschlechtsspezifischen Unterschieden, die nur in den ersten Lebenswochen auftreten.

5.2. Prostaglandine

Die Prostaglandine der Niere spielen als lokal wirksame Hormone bei der Nierenfunktion eine große Rolle (80). Die Geburt ist beim Neugeborenen mit tiefgreifenden Veränderungen der Nierenfunktion verbunden, um den neuen Anforderungen der Unabhängigkeit von der Mutter gerecht zu werden (116). Welchen Anteil dabei die renalen Prostaglandine haben, war eine der Fragestellungen dieser Untersuchung.

Über das renale Prostaglandinsystem bei Neugeborenen gibt es wenig Studien. Direkte Vergleiche der vorliegenden Untersuchung mit den bislang publizierten Ergebnissen sind nur bedingt möglich. In einer Untersuchung war die absolute Prostaglandinausscheidung bei Frühgeborenen im Vergleich zu Erwachsenen geringer (16). Im ersten Lebensmonat konnte kein Zusammenhang von PGE_2-Ausscheidung und postnatalem Alter dargestellt werden (16). Allerdings wurde hier bei geringer Fallzahl (n = 14) neben PGE_2 noch das biologisch wohl

nicht vorkommende PGA bestimmt. Bei saurem pH (< 3,4) wird PGE_2 in vitro zu PGA_2 dehydrogeniert. Unter physiologischen Bedingungen kommt dies jedoch höchstwahrscheinlich nicht vor, da der Urin pH maximal 4,5 beträgt (131, S. 945). Dagegen kann PGA während des Extraktionsvorganges aus PGE entstehen (37). In einer anderen Untersuchung wurde PGE_2/mg Kreat. im Urin bei fünf kranken Frühgeborenen am 2. - 3. Tag bestimmt (36). Die PGE_2 Ausscheidung liegt mit 400 pg/mgKreat. etwa in der gleichen Größenordnung wie in der vorliegenden Untersuchung (755 pg/mg Kreat.).

Ein wichtiger Aspekt der hier vorgelegten Untersuchung ist der Anstieg der Ausscheidung von PGE_2/mg Kreat. vom 3. zum 5. Tag, während $PGF_{2\alpha}$/mg Kreat. sich nicht verändert. Eine ähnliche Entwicklung wurde im Schaf-Feten kurz vor der Geburt gefunden (114). Dieser Anstieg der PGE_2-Synthese beim Neugeborenen könnte durch die reiche nutritive Zufuhr von Prekursorfettsäuren in den ersten Tagen begünstigt werden. Der Gehalt an Arachidonsäure ist im Kolostrum doppelt so hoch wie in der reifen Frauenmilch (75). Da bei der Geburt der Widerstand der renalen Gefäße sehr hoch ist, ist auch die glomeruläre Filtrationsrate und der renale Blutfluß vermindert (116). Um der vom Organismus geforderten Exkretionsleistung zu genügen, muß die Durchblutung der Niere rasch zunehmen, entsprechend den anatomischen Verhältnissen hauptsächlich im inneren Cortex und der Medulla. Der Anstieg

des vasodilatorischen PGE_2 in den ersten Tagen könnte für die Abnahme des renalen Widerstands und vor allem für gesteigerte Durchblutung der inneren Rindenzone notwendig sein. Als Wirkmechanismen sind denkbar: direkter Angriff an den Gefäßen, Abpufferung α-adrenerger Impulse (15, 79), oder Interaktion mit anderen vasoaktiven Hormonen (22, 78, 123a). Hohe PGE_2 Spiegel könnten notwendig sein, um die beim Neugeborenen erhöhte Aktivität des vasokonstriktorischen Renin-Angiotensin-Systems abzuschwächen (85). Inwieweit PGE_2 auch über eine Vermittlung oder Verstärkung des vasodilatorischen Kallikrein-Kinin-Systems wirkt, (78) ist noch unklar.

Der Vergleich der Prostaglandin-Ausscheidung der Neugeborenen mit den Erwachsenenwerten ist nur ein grober Anhaltspunkt, da die Ausscheidung pro Zeiteinheit pro 1,73 m^2 nicht direkt gemessen wurde. Trotzdem zeigt sich schon am Ende der ersten Lebenswoche, daß kein wesentlicher Unterschied zum Erwachsenen besteht. Der rasche Angleich der erniedrigten PGE_2 Synthese weist vielleicht auf die bedeutende Rolle von PGE_2 in der Nierenfunktion hin.

Für die noch verminderte PGE_2-Bildung am 3. Tag könnte die geringere Trinkmenge und somit die geringere nutritive Zufuhr von Prekursorfettsäuren verantwortlich sein. Denkbar sind weiterhin Unreife des Enzymsystems, geringere endogene Stimulation bzw. stärkere Hemmung der PG-Synthese.

Die PG-Ausscheidung zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede. PGE_2 war bei Jungen an beiden Tagen höher, ohne daß der Unterschied aber signifikant war. Genau die gleiche Situation trifft für die PGE_2-Ausscheidung bei Erwachsenen zu. Männer scheiden im Urin sowohl unter Basalbedingungen (92, 109) als auch nach Stimulation mit Furosemid (1, 92) mehr PGE_2 aus. Allerdings war der Unterschied zu Frauen nie signifikant. Da bei Männern auch stets die Streuung größer war, ist nicht auszuschließen, daß ein Teil der PGs im Urin aus der Samenblase stammt. Ebenso könnten auch die Sexualhormone die PG-Synthese beeinflussen. Weibliche Steroide verringern den Pool der Arachidonsäure und erhöhen ihren Turnover (44). Daneben begünstigen sie die Bildung von $PGF_{2\alpha}$ (67). Ob diese geschlechtsspezifische Tendenz der PG-Ausscheidung zufällig ist, oder auf dem Einfluß von Sexualhormonen, auch beim Neugeborenen, beruht, kann noch nicht entschieden werden.

5.3. Osmolalität und Elektrolytausscheidung

Die Urinosmolalität fällt vom 3. Tag mit 250 mosm/l auf 150 mosm/l am 5. Tag. Dieser Abfall in der ersten Lebenswoche und auch die Einzelwerte bestätigen frühere Untersuchungen (17, 27, 33).

Steigende Flüssigkeitszufuhr in den ersten Tagen trägt zur Verdünnung des Urins bei (17). Wenig Einfluß dürfte der

physiologische Gewichtsverlust haben. Die Urinosmolalität fällt vom 3. zum 5. Tag ab, während das Gewicht schon wieder leicht zunimmt. Auch konnte in den ersten 3 Tagen keine Korrelation von Urinosmolalität und Prozent der Gewichtsänderung gefunden werden (27).

Große Schwankungen der Elektrolytausscheidung wie in der vorliegenden Untersuchung treten auch in anderen Studien auf (16, 104). Ungewöhnlich ist in der vorliegenden Arbeit, daß die Kaliumausscheidung die Natriumausscheidung übersteigt. In anderen Studien liegt der Natrium/Kalium Quotient im Urin des Neugeborenen meist zwischen 1,7 und 2 (16, 33, 104). Die Ausscheidung der Elektrolyte hängt von der Ernährung ab. Der Kaliumgehalt der Muttermilch ist sehr hoch, der Natrium/Kalium-Quotient beträgt 0,67 (75). Ein ähnliches Na/K-Verhältnis findet sich bei den Neugeborenen am 3. Tag (Jungen: Na/K = 0,67, Mädchen: Na/K = 0,80). Am 5. Tag hat sich das Verhältnis in Richtung von Natrium verschoben (Jungen: 0,84, Mädchen: 0,92). Der niedrige Na/K-Quotient der Neugeborenen und der größere Anstieg der Natriumausscheidung am 3. Tag trotz vermutlich gleicher Elektrolytzusammensetzung der Nahrung lassen auf die Wirkung von Aldosteron schließen. Der Serumaldosteronspiegel ist bei Neugeborenen erhöht (11, 99, 105). Allerdings konnte keine signifikante Korrelation von Serumaldosteron und Natrium, bzw. Kalium (99, 101) oder der Ausscheidung von Aldosteron und Natrium (104) bei Neugeborenen in der ersten Woche gefunden werden.

5.4. PGE_2 und Osmolalität

Beim Neugeborenen ist die maximale Konzentrationsfähigkeit der Niere vermindert (ca. 500 mOsm/l) (23, 87, 107, 116). Als mögliche limitierende Faktoren wurden oben schon ausführlich dargestellt: geringe Proteinzufuhr und anabole Stoffwechsellage, anatomische Unterentwicklung aller medullären Strukturen und verstärkter medullärer und papillärer Blutfluß. Nach neueren Untersuchungen ist die Hypothalamus-Hypophysen-Achse intakt und die ADH-Sekretion nicht vermindert (27, 88).

Diskutiert wird aber, ob beim Neugeborenen die ADH-Wirkung am Tubulus und Sammelrohr durch eine in der Niere gebildete Substanz blockiert wird. Bei 12 Tage alten Neugeborenen ist im Vergleich zu Älteren (32 Tage) der Anstieg der Urinosmolalität auf exogen zugeführtes ADH nicht so stark ausgeprägt und vor allem zeitlich kürzer (107). Zwischen endogenem ADH-Spiegel und Urinosmolalität konnte bei Frühgeborenen eine positive Korrelation nachgewiesen werden. Jedoch auch bei sehr hohen endogenen ADH-Spiegeln lag die Urinosmolalität nie über 550 mOsm/l (88).

PGE_2 ist nun als Substanz bekannt, die die ADH-Wirkung direkt am Tubulus und am Sammelrohr blockiert (5, 12, 37, 91a, 115, 129). Diese Untersuchungen sind bei "extremen" Versuchsbedingungen durchgeführt worden, wie Zufuhr von

exogenem ADH, Wasserbelastung und Hemmung der PG-Synthese mit Indomethacin. In der eigenen Untersuchung an Neugeborenen wurde jedoch die endogene renale PG-Synthese und die Harnosmolalität unter Normalbedingungen gemessen, ohne jede pharmakologische oder diätetische Beeinflussung der Neugeborenen. PGE_2-Ausscheidung und Urinosmolalität verhielten sich gegenläufig. Die negative Korrelation dieser beiden Parameter war hochsignifikant. Diese Korrelation blieb auch bestehen, wenn beide Tage getrennt betrachtet wurden. Daher ist eine zufallsbedingte Beziehung durch eine gleichzeitige, aber unabhängige Veränderung beider Größen unwahrscheinlich. Eine (absolut bzw. relativ im Verhältnis zu $PGF_{2\alpha}$) vermehrte PGE_2 Bildung in der Niere des Neugeborenen könnte die Ursache ihrer verminderten Ansprechbarkeit auf ADH sein.

Ein ähnlicher Zusammenhang zwischen endogener renaler PGE_2-Bildung und Harnkonzentrierung wurde auch bei gesunden Erwachsenen unter Basalbedingungen gefunden. Zwischen dem Urinvolumen pro Zeiteinheit bzw. der Clearance von freiem Wasser und der in der gleichen Zeit ausgeschiedenen PGE_2-Menge bestand eine signifikante positive Korrelation (91a). Diese und die eigene Untersuchung sind allerdings nur ein indirekter Hinweis auf den Antagonismus von PGE_2 und ADH, da keine Plasma-ADH-Spiegel gemessen wurden.

PGE_2 könnte aber auch unabhängig von ADH bei der Wasserreabsorption eine Rolle spielen. Eine gesteigerte renale

PGE_2-Synthese führt zu einer Steigerung der Durchblutung in Medulla und juxtamedullärem Rindenbezirk (22, 70).

Diese vermehrte Markdurchblutung bedingt durch Auswaschen osmotisch aktiver Substanzen eine geringere Urinosmolalität. Dieser Mechanismus könnte vor allem bei Neugeborenen bedeutend sein. Die Niere der Neugeborenen ist charakterisiert durch ein anatomisch unreifes und relativ kurzes medulläres Interstitium und einen Entwicklungsvorsprung der Nephrone im juxtamedullären Rindenbezirk (26). Der PGE_2-Anstieg in der ersten Lebenswoche und die damit möglicherweise verstärkte Durchblutung des inneren Rindenbezirks und der Medulla könnten daher gerade beim Neugeborenen die Urinosmolalität erheblich reduzieren.

Daneben ist nicht auszuschließen, daß PGE_2 auf eine andere, noch unbekannte Art, auf die Wasserrückresorption einwirkt.

5.5. Prostaglandine und Elektrolytausscheidung

In der vorliegenden Untersuchung war kein Zusammenhang zwischen der Ausscheidung von PGE_2 oder $PGF_{2\alpha}$ und Natrium auf der anderen Seite erkennbar. Dies ist im Einklang mit anderen Studien an gesunden Erwachsenen, in der die PGE_2-Ausscheidung ebenfalls unabhängig von Natrium war (95, 109). In einer Untersuchung an Kindern korrelierte PGE_2 im Urin sowohl mit der Natrium, wie auch mit der Kalium Ausscheidung (130).

Allerdings wurden Werte von Kindern mit großem Altersunterschied (2 - 15 Jahre) zusammengefaßt und die PGE_2-Ausscheidung stieg mit zunehmendem Alter an. Daher könnte die positive Korrelation durch einen unabhängigen, aber altersbedingten Anstieg der PGE_2- und Elektrolytausscheidung hervorgerufen sein.

Auf die Schwierigkeit eine bei Erwachsenen und Kindern vorhandene Korrelation von Elektrolytausscheidung und anderen Parametern (z.B. Aldosteron) auch bei Neugeborenen in der ersten Woche nachzuweisen, ist oben hingewiesen worden. Angeschuldigt wurde dafür öfters die große Variabilität der Elektrolytausscheidung in der ersten Lebenswoche. Umso bemerkenswerter ist die in der vorliegenden Untersuchung gefundene Korrelation von $PGF_{2\alpha}$ und Kalium, die auch an beiden Tagen getrennt vorhanden ist. Die biologische Bedeutung und der Mechanismus dieser Beziehung ist noch unbekannt.

Bei Tierversuchen zeichnet sich die Tendenz ab, daß gesteigerte Kaliumzufuhr einen Anstieg von $PGF_{2\alpha}$ bewirkt (118) und Kaliumverarmung die Bildung von PGE_2 fördert (39). Auch beim Bartter-Syndrom des Menschen findet man simultan zur Hypokalämie eine gesteigerte Ausscheidung von PGE_2 im Urin (117). Bei Ratten, deren normale Ernährung kaliumarm ist, übersteigt die PGE_2-Ausscheidung die von $PGF_{2\alpha}$. Kaninchen dagegen, die sich sehr kaliumreich ernähren, scheiden mehr $PGF_{2\alpha}$ als PGE_2 aus (117). Bei Erwachsenen in industriali-

sierten Ländern ist die täglich aufgenommene Menge von Kalium weit geringer als die von Natrium. An gesunden Probanden konnte keine Korrelation von $PGF_{2\alpha}$ und Kalium gefunden werden (95). Neugeborene ernähren sich kaliumreich, da Muttermilch und heute erhältliche kommerzielle Babynahrung mehr Kalium als Natrium enthält (6, 75). Daher könnte die positive Korrelation von $PGF_{2\alpha}$ und Kalium in der ersten Woche mit diesen "extremen" Ernährungsbedingungen zusammenhängen. Änderungen des $PGF_{2\alpha}/PGE_2$-Verhältnis lassen an eine Beeinflussung der PGE_2-9-Ketoreduktase denken. Ob nun Kalium selbst, oder eine von Kalium regulierte Substanz die PGE_2-9-Ketoreduktase aktiviert, muß noch offen bleiben. Es gibt Hinweise auf eine mögliche Beteiligung des Kallikrein-Kinin-Systems bei der Beziehung Kalium-$PGF_{2\alpha}$ im Urin (78,25). Bei 5 - 18 Jahre alten Kindern konnte eine positive Korrelation von Kallikrein und Kaliumausscheidung festgestellt werden (125, 127). In einer Untersuchung an gesunden Erwachsenen war eine Steigerung der Kaliumzufuhr mit einer erhöhten Kallikreinausscheidung verbunden, während Kaliumverarmung ein Absinken von Kallikrein hervorrief (57). Die Aldosteronausscheidung lief jeweils mit der von Kallikrein parallel (57), so daß eine Aktivierung des Kallikrein-Systems durch Aldosteron, das seinerseits wieder von Kalium reguliert wird, möglich erscheint. Bradykinin, das durch Kallikrein aus Kininogen gebildet wird, erhöht neben einer allgemeinen Steigerung der PG-Synthese vor allem die Aktivität der

PGE_2-9-Ketoreduktase, und somit die Bildung von $PGF_{2\alpha}$ (78). Da aber noch keine Ergebnisse über die Kallikreinausscheidung beim Neugeborenen vorliegen, kann diese Frage der Beziehung von Kallikrein-System und Prostaglandin-System noch nicht beantwortet werden.

5.6. Prostaglandine und Blutdruck

Bei der essentiellen Hypertonie nimmt man heute an, daß ätiologisch neben umweltbedingten Faktoren wie Kochsalzzufuhr, Übergewicht und Stress auch genetische Faktoren eine Rolle spielen (68a). Ein Hinweis dafür ist das sogenannte "tracking"-Phänomen: Ein im frühen Kindesalter über dem Altersdurchschnitt liegender Blutdruck liegt bei dem gleichen Individuum auch bei späteren Folgeuntersuchungen immer wieder über dem jeweiligen Durchschnittswert (127). Diese Tendenz war auch schon bei Neugeborenen sichtbar, deren Blutdruck am 4. - 6. Tag und dann 6 Wochen später wieder gemessen wurde (108). Ein weiterer Hinweis für eine hereditäre Komponente der essentiellen Hypertonie ist die geringe Variabilität der Blutdruckwerte innerhalb einer Familie im Vergleich zur Variabilität der untersuchten Population (50, 126). Schon die Blutdruckhöhe von Neugeborenen ist zur Blutdruckhöhe der Mutter korreliert (34, 72). Diese Ergebnisse fördern die Suche nach biochemischen Veränderungen als Ausdruck der genetischen Disposition für

essentielle Hypertonie. Bei Studien an Erwachsenen mit essentieller Hypertonie ist aber immer wieder unklar, ob gefundene biochemische Veränderungen Ursache oder Folge einer gestörten Blutdruckregulation sind (68a, 92). Ein biochemisches Korrelat, das eine kausale Bedeutung bei der Entwicklung der essentiellen Hypertonie hat, muß aber schon viele Jahre vor der Manifestation wirksam sein (2, 13). Die Neugeborenenperiode ist ein Zeitabschnitt, in dem sich Kausalzusammenhänge von Blutdruck und biochemischen Parametern besonders gut darstellen lassen sollten. In dieser Phase ist der Einfluß der Umwelt zeitlich sehr begrenzt und die Umweltbedingungen sind für alle Neugeborenen ähnlicher als zu irgendeinem späteren Zeitpunkt. Als mögliche biochemische Korrelate werden diskutiert: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, zentrales und sympathisches Nervensystem, Kinine und Prostaglandine (68a).

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine positive Korrelation von systolischem Blutdruck und $PGF_{2\alpha}$-Ausscheidung im Urin bei Neugeborenen gefunden. Diese Korrelation bestand aber nur am 5. Tag und war auf einem niedrigen Signifikanzniveau. Dies könnte darauf beruhen, daß die Urinausscheidung hauptsächlich die medulläre, aber nur zum Teil die kortikale-vaskuläre PG-Synthese wiederspiegelt (5, 62, 92, 95, 124a). Die Bedeutung von $PGF_{2\alpha}$ in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie zeigt sich auch in einem spontan hypertensiven Rattenstamm. In diesen Ratten war die $PGF_{2\alpha}$-

Synthese und Ausscheidung erhöht, und zwar auch schon vor dem Auftreten der Hypertonie (2). Die blutdrucksteigernde Wirkung von $PGF_{2\alpha}$ wurde schon vor 10 Jahren in pharmakologischen Experimenten erkannt. $PGF_{2\alpha}$ konstringiert die großen systemischen Kapazitätsgefäße und könnte so über ein erhöhtes zentrales Blutvolumen und vergrößertem Herzindex zu einem Anstieg des Blutdrucks führen (79). In diesem Zusammenhang ist interessant, daß im Anfangsstadium der noch labilen Hypertonie oder Grenzhypertonie ein vergrößertes Herz-Minuten-Volumen bei normalem Widerstand gefunden wird (98, S. 625). Eine gesteigerte $PGF_{2\alpha}$-Bildung könnte nicht nur einen kausalen Faktor der essentiellen Hypertonie, sondern auch eine reaktive Antwort auf andere pathogenetische Störungen darstellen. $PGF_{2\alpha}$ wird eine Mediatorrolle zwischen Nierenfunktion und Herzauswurf zugesprochen (79). Bei geringsten Einschränkungen der Nierenfunktion würde $PGF_{2\alpha}$ vermehrt gebildet, um über eine Verminderung der Distensibilität der Kapazitätsgefäße und dadurch größeren Herzauswurf den renalen Blutfluß zu erhöhen (79). Ein erhöhter renaler Blutfluß wurde bei normotensiven Probanden, deren Eltern beide essentielle Hypertonie hatten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normotensiven Eltern gefunden (13).

Die Beziehung von $PGF_{2\alpha}$ und Blutdruck bei Neugeborenen steht im Widerspruch zu Ergebnissen von Erwachsenen. Erwachsene mit essentieller Hypertonie scheiden weniger PGE_2 im Urin aus als die normotensive Kontrollgruppe. Die Aus-

scheidung von $PGF_{2\alpha}$ ist nicht verändert. In Anlehnung an tierexperimentelle Ergebnisse wurde postuliert, daß Faktoren, die eine Erhöhung des Blutdrucks verursachen, beim Auftreten der Hypertonie selbst schon nicht mehr nachzuweisen sind (13). Die Korrelation zwischen Blutdruck und $PGF_{2\alpha}$-Ausscheidung im Neugeborenenalter wird daher als eine verstärkte vasokonstriktorische, bzw. die neuroadrenerge Vasokonstriktion begünstigende, Komponente in der prä-hypertensiven Phase gedeutet. Zur Manifestierung des Krankheitsbildes wäre noch das zusätzliche Einwirken eines Umweltfaktors, wie z.B. Kochsalz, erforderlich. Bei der manifesten Hypertonie könnte die verminderte Bildung des vasodilatorischen PGE_2 auf einer Erschöpfung nach ständiger Pufferung von Vasokonstriktoren beruhen. Die Folgerung, daß $PGF_{2\alpha}$ einen kausalen, genetisch determinierten Faktor der essentiellen Hypertonie darstellt, hat jedoch großen spekulativen Charakter. Ob sich die Ausscheidung von $PGF_{2\alpha}$ im Urin bei Neugeborenen und Kindern als biochemisches Korrelat einer Hypertonie-Prädisposition eignet, werden Langzeitstudien zeigen.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem renalen Prostaglandinsystem beim Neugeborenen. Das untersuchte Kollektiv bildeten 150 normale, gesunde Neugeborene einer Universitätsfrauenklinik. Am 3. und 5. Lebenstag wurde Urin gesammelt und der systolische Blutdruck gemessen. Die Analyse der Prostaglandine PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$ im Urin erfolgte radioimmunologisch. Daneben wurden Natrium, Kalium, Kreatinin und Osmolalität bestimmt.

Neben dem Gewicht war auch die Kreatininausscheidung der Jungen gegenüber den Mädchen erhöht ($p \leq 0{,}01$). Da sich am 5. Lebenstag eine positive Korrelation dieser beiden Parameter zeigte ($p \leq 0{,}05$), könnte die vermehrte Kreatininausscheidung durch größeres Gewicht, bzw. vermehrte Muskelmasse hervorgerufen sein.

Die Ausscheidung von PGE_2 im Urin nahm vom 3. zum 5. Tag stark zu ($p \leq 0{,}001$), während die $PGF_{2\alpha}$-Ausscheidung annähernd gleich blieb. Dieser Anstieg des vasodilatorischen PGE_2 in den ersten Tagen könnte für die Abnahme des renalen Widerstands und somit für die gesteigerte Durchblutung der Niere notwendig sein.

Die Urinosmolalität fiel vom 3. zum 5. Tag ab ($p \leq 0{,}001$). Osmolalität und PGE_2 korrelierten an beiden Tagen negativ ($p \leq 0{,}001$). Diese Beziehung kann als indirekter Hinweis

auf den Antagonismus von PGE_2 und ADH gewertet werden.

An beiden Tagen ergab sich eine positive Korrelation von $PGF_{2\alpha}$ und Kalium-Ausscheidung ($p < 0{,}001$). Die biologische Bedeutung dieses Befundes ist noch unbekannt. Diskutiert wird ein Zusammenhang mit dem Kallikrein-Kinin-System.

Der systolische Blutdruck stieg vom 3. zum 5. Tag an ($p < 0{,}001$). Nur am 5. Tag korrelierten $PGF_{2\alpha}$ und systolischer Blutdruck ($p < 0{,}05$). Die Annahme, daß das vasokonstriktorische $PGF_{2\alpha}$ bei Neugeborenen herangezogen werden kann, hat jedoch großen spekulativen Charakter.

7. Literatur

1. Abe, K., Yasujima, M., Chiba, S., Irokawa, N., Ito, T., Yoshinaga, K.: Effect of furosemide on urinary excretion of prostaglandine E in normal volunteers and patients with essential hypertension. Prostaglandins Vol. 14 No. 3, 513 - 521 (1970)

2. Ahnfelt-Ronne, Arrigoni-Martelli, E.: Increased $PGF_{2\alpha}$ synthesis in renal papilla of spontaneously hypertensive rats. Biochemical Pharmacology Vol. 27, 2363 - 2367 (1978)

3. Aiken, J.W., Vane, J.R.: Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin. The journal of pharmacology and experimental therapeuts Vol. 184, No. 3, 678 - 687 (1973)

4. Ames, R.G.: Urinary water excretion and neurohypophysial function in full term and premature infants shortly after birth. Pediatrics, 12, 272 - 281, (1953)

5. Anderson, R.J., Berl, T., McDonald, M., Schrier, R.W.: Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. J.Clin. Invest. 56, 420 - 426, (1975)

6. Aptamil Informationsbroschüre. Milupa, Friedrichsdorf/ Taunus, (1980)

7. Arant, B.S., Ir, M.D.: Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J. of Pediatrics Vol. 92, No. 5, 705 - 712, (1978)

8. Arant, B.S., Jr, Edelmann, C.M. Jr, Spitzer, A.: The congruence of creatinine and inulin clearances in children: use of the technicon autoanalyzer. J. Pediatrics 81, 559, (1972)

8a. Armstrong, J.M., Blachwell, G.J., Flower, J.J., McGiff, J.C., Mullane, K.M., Vane, J.R.: Genetic hypertension in rats is accompanied by a defect in renal prostaglandin catabolism. Nature 260, 582 - 586, (1976)

9. Barger, A.C., Herd, J.A.: The renal circulation. New Eng J. Med. 284, 482, (1971)

10. Bay, W.H., Mishkind, M.H., Lane, G.E., Ferris, T.F.: The effect of prostaglandin-synthesis stimulation and blockade on sodium excretion at a fixed renal perfusion pressure. J. Lab. Clin. Med. Vol. 93, No. 1, 78 - 84, (1979)

11. Beitins, I.Z., Bayard, F., Levitsky, L., Ances, I.G., Kowarsik, A., Migeon, C.J.: Plasma aldosterone concentration at delivery and during the newborn period. J. Clin. Invest. 51, 386 - 394, (1972)

12. Berl, T., Raz, A., Wald, H., Horowitz, J., Czaczkes, W.: Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. Am. J. Physiol. 232, F529 - F537, (1977)

13. Bianchi, G., Gatti, M., Ferrari, P., Picotti, G.B., Colombo, G., Vels, O., Cusi, D., Lupi, G.P., Barlassina, C., Bracchi, G., Gori, D., Mazzei, D.: A renal abnormality as a possible cause of "essential" hypertension. The Lancet Saturday 27, 173 - 177, (1979)

14. Bolger, P.M., Eisner, G.M., Ramwell, P.W., Slotkoff, L.M.: Renal actions of prostacyclin. Nature Vol. 271, 64 - 67, (1978)

15. Brody, M.J., Kadowitz, P.J.: Prostaglandins as modulators of the autonomic nervous system. Federation Proceedings Vol. 33, No. 1, 48 - 60, (1974)

16. Brouhard, B.H., Aplin, C.E., Cunningham, R.J., LaGrone, L.: Immunoreactive urinary prostaglandins A and E in neonates, children, and adults. Prostaglandins Vol. 15, No. 5, 881 - 887, (1978)

17. Calcagno, P.L., Rubin, M.I: Renal extraction of para-aminohippurate in infants and children. J. Clin. Invest. 42, 1632, (1963)

18. Cohen, M.L., Smith, F.G., Jr., Mindell, R.S., Vernier, R.L.: A simple, reliable methode of measuring glomerular filtration rate using single, low dose sodium iothalamate I^{131}, Pediatrics 43, 407, (1969)

19. Danon, A., Knapp, H.R., Oelz, O., Oates, J.: Stimulation of prostaglandin biosynthesis in the renal papilla by hypertonic mediums. Am. J. Physiol. 234 (1), F64 - F67, (1978)

19a. Dray, F.: Bartter's Syndrome: Contrasting patterns of prostaglandin excretion in children and adults. Clin. Sci. Mol. Med. 54, 115, (1978)

20. Dunn, M.J.: Renal prostaglandin synthesis in the spontaneously hypertensiv rat. J. Clin. Invest. Vol. 58, 862 - 870 (1976)

21. Dunn, M.J., Hood, V.L.: Prostaglandins and the kidney. Am. J. Physiol. 233 (3), F169 - F184, (1977)

22. Dunn, M.J., Liard, J.F., Dray, F.: Basal and stimulated rates of renal secretion and excretion of prostaglandin E_2, F_α, and 13,14-dihydro-15keto F_α in the dog. Kidney International 13, 136 - 143 (1978)

23. Edelmann, C.M., Jr., Barnett, H.L., Troupkou, V.: Renal concentrating mechanisms in newborn infants. Effect of dietary protein and water content, role of urea, and responsiveness to antidiuretic hormone. J. Clin. Invest 39, 1062 - 1069, (1960)

24. Endres, W., Seibold, H.: Renal excretion of cystathionine and creatinine in humans at different ages. Clinica Chimica Acta 87, 425 - 432 (1978)

25. Feer, E., Lehrbuch der Kinderheilkunde, Studienausgabe, 23. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1975

26. Fetterman, G.H., M.D., Shuplock, N.A., Philipp, F., J., B.S., Gregg, H.S., M.S.: The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood. Pediatrics 35, 601 - 619, (1965)

27. Fisher, D.A., M.D., Pyle, H.R., Jr., Porter, J.C., Beard, A.G., Panos, T.C.,: Control of water balance in the newborn. Am. J. Diseases of Children 106, 137 - 146, (1963)

28. Fleischaker, G.H., Gesink, O.J., McGrory, W.W.: Effect of age on distribution of urea and electrolyte in kidneys of young rabbits. Am. J. Diseases of Children 100, 557, (1960)

29. Forest, M.G., Cathiard, A.M., Bertrand, J.A.: Evidence of testicular activity in early infancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 148 - 151, (1973)

30. Forest, M.G., Sizonenko, P., Cathard, A., Bertrand, J.: Hypophysogonadal function in humans during the first year of life. J. Clin. Invest. 53, 819 - 828, (1974)

31. Forrest, J.N., Jr., Stanier, M.W.: Kidney composition and renal concentration ability in young rabbits. J. Physiol. (London) 187, 1, (1966)

32. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Pharmakologie und Toxikologie, 1. Aufl., Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich, 1975

33. Frenzel, J., Bräunlich, H., Schramm, D., Kersten, L., Zwacka, G.: Effect on maturation of kidney function in newborn infants of repeated administration of water and electrolytes. Europ. J. clin. Pharmacol. 11, 317 - 320 (1977)

34. Friedmann, B., Untersuchungen über den Einfluß familiärer Faktoren auf das Blutdruckverhalten im Neugeborenenalter. Diss. München 1981

35. Friedman, W.F., Hirschklau, M.J., Printz, M.P., Pitlick, P.T., Kirkpatrick, S.E.: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. New Engl. J. Med. 295 (10) 526 - 529, (1976)

36. Friedman, Z., Demers, L.M., Marks, K.H., Uhrmann, S., Maisels, M.J.: Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. J. Pediatrics 93 (3) 512 - 515, (1978)

37. Fröhlich, J.C., Whorton, A.R., Walker, L., Smigel, M., Oates, J.A., France, R., Hollifield, J.W., Data, J.L., Gerber, J.G., Nies, A.S., Williams, W., Robertson, G.L.: Renal prostaglandins: regional differences in synthesis and role in renin release and ADH action. Proc. VIIth Int. Congr. Nephrol, S. Karger, Basel 1978

38. Fröhlich, J.C., Wilson, T.W., Sweetman, B.J., Smigel, M., Nies, A.S., Carr, K., Watson, J.T., Cates, J.A.: Urinary prostaglandins identification and origin. J. Clin. Invest. 55, 763 - 770, (1975)

39. Galvez, O.G., Bay, W.H., Roberts, B.W., Ferris, T.F.: The hemodynamic effects of potassium deficiency in the dog. Supp. I, Circ. Res. 40 (5) I11 - I16 (1977)

39a. Gerber, J.G., Nies, A.S.: The hemodynamic effects of prostaglandins in the rat: Evidence for important species variation in renovascular responses. Circulation Res. 44, 406, (1979)

40. Gerber, J.G., Data, J.L., Nies, A.S.: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. Circulation Research 42 (1), 43 - 45, (1978)

40a. Granström, E.: Radioimmunoassay of prostaglandins. Prostaglandins 15, 3, (1978)

40b. Granström, E., Samuelsson, B.: Quantitative measurement of prostaglandins and thromboxanes: General consideration in: siehe Nr. 149, S. 1

40c. Green, K., Granström, E., Samuelsson, B.: Methods for quantitative analysis of $PGF_{2\alpha}$, PGE_2, 9,11-dihydroxy-15-ketoprost-5-enoic acid, and 9_c,11_c,15-trihydroxy-prost-5enoic acid from body fluids using deuterated carriers and gas-chromatography-mass-spectrometry. Anal. Biochem. 54, 434, (1973)

41. Greenberg , A.J., McNamara, H., McCrory, W.W.: Renal tubular response to aldosterone in normal infants and children with adrenal disorders. J. Clin. Endocr. 27, 1197, (1967)

42. Guignard, J.P., Torrado, A., Cunha, O.D., Gautier, E.: Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. J. Pediatrics 87 (2), 268 - 272, (1975)

43. Guyton, A. C., Coleman, T.G., Cowley, A.W., Schell, K.W., Manning, R.D., Norman, R.A.: Arterial pressure regulation overriding dominance of the kidneys in long.term regulation and in hypertension. Am. J. Med. 52, 584 - 594, (1972)

44. Hagenfeldt, L., Hagenfeldt, K., Wahren, J.: Influence of contraceptive steroids on the turnover of plasma free arachidonic and oleic acids. Horm. Metab. Res. 9, 66 - 69 (1977)

45. Hare, R.S.: Endogenous creatinine in serum and urine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 74, 148, (1950)

46. Harper, H.A., Löffler, G., Petrides, P.E., Weiss, L., Physiologische Chemie, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975

47. Hayduk, K., Krause, D.K., Huenges, R., Unbehaun, V.: Plasma renin concentration at delivery and during the newborn period in humans. Separatum Experientia 28, 1489 - 1490, (1972)

47a. Hedqvist, P.: Prostaglandin action on transmitter release at adrenergic neuroeffector junctions in: Advances in Prostaglandin- and thromboxane research Vol. 1, Hrsg. B. Samuelsson, R. Paoletti, Raven Press, New York 1976, S. 357

48. Heller, H., The renal function of newborn infants. J. Physiol. (London) 102, 429, (1944)

49. Heller, H.: The water metabolism of newborn infants and animals. Arch. Dis. Cild. 26, 195, (1963)

50. Hennekens, C.H., Jesse, M.J., Klein, B.E., Gourey, J.E., Blumenthal, S.: Aggregation of blood pressure in infants and their siblings. Am. J. Epidemiology 103 (5), 475 - 463, (1976)

51. Hernandez, A., Goldring, D., Hartmann, A.F.: Measurement of blood pressure in infants and children by the Doppler ultrasonic technique. Pediatrics, 48 (5), 788 - 794, (1971)

52. Heymann, M.A., Rudolph, A.M., Silverman, N.H.: Closure of ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. New. Engl. J. Med. 295 (40) 530 - 533, (1976)

53. Hornych, H., Beaufils, M., Richet, G.: The effect of angiotensin an superficial and deep glomeruli in the rat kidney. Kidney Int. 2, 336 - 343 (1972)

54. Horster, M., Lewy, J.E.: Filtration fraction and extraction of PAH during neonatal period in the rat. Am. J. Physiol. 42, 1061 (1970)

55. Horster, M., Kemler, B.J., Valtin, H.: Intracortical distribution of number and volume of glomeruli during postnatal maturation in the dog. J. Clin. Invest. 50, 796 - 800 (1971)

56. Horster, M., Valentin, H.: Postnatal development of renal function: Micropuncture and clearance studies in the dog. J. Clin. Invest. 50, 779, (1971)

57. Horwitz, D., Margolius, H.S., Keiser, H.R.: Effects of dietary potassium and race on urinary excretion of kallikrein and aldosterone in man. J. Clin. Endocrinology and Metabolism 74 (2), 296 - 299, (1978)

58. Immich, H.: Medizinische Statistik, Schattauer Verlag Stuttgart New York 1974

59. Janovsky, M., Martinek, J., Stanincova, V.: Antidiuretic activity in the plasma of human infants after a load of sodium chloride. Acta paediat. scand. 54, 543 (1965)

60. Joppich, R., Kollmann, D., Ingrisch, U., Weber, P.: Urinary cyclic AMP and renal concentrating capacity in infants. Europ. J. Pediat. 124, 113 - 119, (1977)

61. Joppich, R., Weber, P.: Effects of ADH on the activity and function of the renin-angiotensin-aldosterone system in infants and in children. Europ. J. Pediat. 122, 303 - 308, (1976)

62. José, P.A., Logan, A.G., Slotkoff, L.M., Lilienfield, L.S., Calcagno, P.L., Eisner, G.M.: Intrarenal blood flow distribution in canine puppies. Pediat. Res. 5, 335 - 344, (1971)

63. José, P., Slatkoff, L., Lilienfield, L., Calcagno, P., Eisner, G.: Catecholamines and renal blood flow in the puppy. Clin. Res. 21, 76, (1973)

64. Kirkendall, W.M., Burton, A.C., Epstein, F.H., Freis, E.D.: Recommendations für human blood pressure determination by sphygmomanometers. Circulation XXXVI, 980 - 988, (1967)

65. König, H.: Zur Chemie der Prostaglandine - Biogenese, Stoffwechsel, Totalsynthese. Klin. Wschr. 53, 1041 - 1048, (1975)

66. Kotchen, T.A., Strickland, A.L., Rice, R.W., Walters, D.R.: A study of the renin-angiotensin system in newborn infants. J. Pediat. 80, 938 - 946 (1972)

67. Kuehl, F.A., Cirillo, V.J., Zanetti, M.E., Beweridge, G.C., Ham, E.A.: The regulatory role of steroid hormones on the PGF/PGE ratio in target tissues. Agents and Actions vol. 6 1/2/3, 165 - 170, (1976)

68. Kuhlbäck, B., Paternack, A., Launiala, K., Stenberg, M.: Serum creatine and creatinine in children and adolescents. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, 37, (1968)

68a. Lange, H.H., Held, E., Scherer, B., Siess, W., Witzgall, H., Weber, P.C.: Aspekte zur Pathogenese, Pathophysiologie und Pathobiochemie der essentiellen Hypertonie. Herz 3 (Nr. 4), 252 - 260, (1978)

69. Larsson, C., Änggard, E.: Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit kidney. Euro. J. Pharm. 21, 30 - 36, (1973)

70. Larsson, C., Änggard, E.: Increased juxtamedullary blood flow on stimulation of intrarenal prostaglandin biosynthesis. Euro. J. Pharma. 25, 326 - 334, (1974)

71. Leake, R.D., Trygstad, C.W., Oh, W.: Inulin clearence in the newborn infant: Relationship to gestational and postnatal age. Pediatr. Res. 10, 759, (1976)

72. Lee, Y.H., Rosner, B., Gould, J.B., Lowe, E.W., Kass, E.H.: Familial aggregation of blood pressures of newborn infants and their mothers. Pediatrics 58, 722 - 729, (1976)

73. Limas, C., Limas, C.J.: Enhanced renomedullary prostaglandin synthesis in spontaneously hypertensive rats: role of a phospholipase A_2. Am. J. Physiol. 236 (1), H65 - H72, (1979)

74. Limas, C.J., Limas, C.: Prostaglandin metabolism in the kidneys of spontaneously hypertensive rats. Am. J. Physiol. 233 (1), H87 - H92, (1977)

75. Macy, I.G.: Composition of human colostrum and milk. Am. J. Dis. Childhood 78, 589 - 604, (1949)

76. Markov, C.M.: On the role of prostaglandins in the pathogenesis of hypertension. Paris Abstracts 1978, 168

77. McCane, R.A., Young, W.F.: Secretion of urine by newborn infants. J. Physiol. 99, 265, (1941)

78. McGiff, J.C., Itskovitz, H.D., Terragno, A., Wong, P.Y-K.: Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-kinin system by prostaglandins. Federation Proc. 35, 175 - 180, (1976)

79. McGiff, J.C., Vane, J.R.: Prostaglandins and the regulation of blood pressure. Kidney Intern. 8, S262 - S270, (1975)

80. McGiff, J.C., Y-K. Wong, P.: Prostaglandins and renal function. Proceedings VII international congress of Nephrology, Montreal, 1978, S. Karger, Basel, 1978

81. Mitchell, M.D., Lucas, A., Etches, P.C., Brunt, J.D., Turnbull, A.C.: Plasma prostaglandin levels during early neonatal life following term and pre-term delivery. Prostaglandins 16 (2), 319 - 325, (1978)

81a. Moncada, S., Vane, J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and bloodvessel walls. N. Engl. J. Med. 300, 1142, (1979)

82. Neuman, F.: The influence of sex hormones and their derivatives on the fetus and the newborn - experimental aspects. Pediat. adolesc. Endocr. 5, 146 - 173, (1979)

83. Oh, W., Oh, M.A., Lind, J.: Renal function and blood volume in newborn infant related to placental transfusion. Acta Paediat. Scand. 56, 197 - 210, (1966)

84. Papanicolaou, N., Lefkos, N., Safar, M., Paris, M., Barieta, J., Milliez, M.: Direct relationship between urinary prostaglandin E and sodium excretion in essential hypotensive patients. Specialia Experientia 32, 1280 - 1281, (1976)

84a. Piper, P.J., Vane, J.R., Wyllie, J.H.: Inactivation of prostaglandins by the lungs. Nature 225, 600, (1970)

85. Broughton-Pipkin, F., Smales, O.R.C.: A study of factors affecting blood pressure and angiotensin II in newborn infants. J. Pediatrics 91 (1), 113 - 119, (1977)

86. Pohlová, I., Janovsky, M., Jelînek, J., Martînek, J.: Plasma renin activity in the newly born and in young infants. Physiologia Behemoslovaca 22, 233 - 236, (1973)

87. Poláček, E., Vocel, J., Neugebauerová, L., Šebková, M., Věchetová, E.: The osmotic concentrating ability in healthy infants and children. Arch. Dis. Child. 40, 291, (1965)

88. Pomarède, R., Moriette, G., Czernichow, P., Relier, J.-P.: Etude de la vasopressine plasmatique chez les enfants prematures soumis a la ventilation artificielle. Arch. franç. Pédiat. 35, 75 - 83, (1978)

89. Reyes, F.I., Boroditsky, R.S., Winter, J.S.D., Faiman, D.: Studies on human sexual development. II. Fetal and Maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 612 - 617, (1974)

90. Robertson, G.L., Mahr, E.A., Athar, S., Sinha, T.: Development and clinical application of a new method for the radio immunoassay of arginine vasopressin in human plasma. J. Clin. Invest. 52, 23, (1973)

91. Rubin, M.I., Bruck, E., Rapoport, M.: Maturation of renal function in chilhood: clearance studies. J. Clin. Invest. 28, 1144, (1949)

91a. Scherer, B.: Radioimmunologische Bestimmung primärer Prostaglandine im Urin. Habilitationsschrift (1980), LMU München

92. Scherer, B., Held, E., Lange, H.-H., Weber, R.C.: Erniedrigte renale Prostaglandin E_2-Ausscheidung und verminderte Stimulierbarkeit der Plasmareninaktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Klin. Wochenschr. 57, 567 - 572, (1979)

93. Scherer, B., Schnermann, J., Sofroniev, M., Weber, P.C.: Prostaglandin (PG) analysis in urine of humans and rats by different radioimmunoassays: effect on PG-excretion by PG-synthetase inhibitors, laparotomy and furosemide. Prostaglandins 15, 255 - 266, (1978)

94. Scherer, B., Siess, W., Weber, P.C.: Radioimmunological and biological measurement of prostaglandins in rabbit urine: decrease of PGE_2 excretion at high NaCl intake. Prostaglandins 13 (6), 1127 - 1139, (1977)

95. Scherer, B., Weber, P.C.: Time-dependent changes in prostaglandins excretion in response to furosemide in man. Clinical Science 56, 77 - 81, (1979)

96. Sertel, H., Scopes, J.: Rates of creatinine clearance in babies less than one week of age. Archives of Disease in Childhood 48, 717 - 720, (1973)

97. Siegel, S.R., Oh, W.: Renal function as a marker of human fetal maturation. Acta Paediatr. Scand. 65, 481, (1976)

98. Siegenthaler, V., Klinische Pathophysiologie, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

99. Siegler, R.L., Crouch, R.H., Hackett, T.N., Walker, M., Jubiz, W.: Potassium-renin-aldosterone relationships during the first year of life. J. Pediatrics 91 (1), 52 - 55, (1977)

100. Siegler, R.L., Walker, M.B., Crouch, R.H., Christenson, P., Jubiz, W.,: Plasma prostaglandin E concentrations from birth through childhood. J. Pediatrics 91 (5), 734 - 737, (1977)

101. Sippell, W.G., Becker, H., Versmold, H.T., Bidlingmaier, F., Knorr, D.: Longitudinal studies of plasma aldosterone, corticosterone, deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, and cortisone determined simultaneously in mother and child at birth and during the early neonatal period. I. Spontaneous delivery. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46, 971 - 985, (1978)

102. Smith, W.L., Wilkin, G.P.: Immunochemistry of prostaglandin endoperoxide-forming cyclooxygenases: the detection of the cyclooxygenases in rat, rabbit, and guinea pig kidneys by immunofluorescence. Prostaglandins 13, 873 - 892, (1977)

103. Solc, J., Knorr, D.: Die Wirkung von Aldosteron und Spirolacton auf die Ausscheidung von Natrium und Kalium im Harn bei Neugeborenen und Säuglingen. Z. Kinderheilk. 116, 143 - 152, (1974)

104. Solc, J., Knorr, D.: Tagesperiodik der Ausscheidung von Aldosteron, Natrium und Kalium im Harn bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern. Einfluß der langfristigen Steroidbehandlung und der Blockade der adrenergischen ß-Rezeptoren. Klin. Pädiat. 189, 242 - 247, (1977)

105. Sparano, F., Sciarra, F., Natoli, G., Mercuri, M.A., Odoardi, A., Colangelo, E.: Behaviour of plasma renin activity and aldosterone during the first 72 h of life, Clinical Endocrinology 8, 207 - 211, (1978)

106. Stygles, V.G., Reinke, D.A., Rickert, D.E., Hook, J.B.: Increased blood pressure in the SHR is not related to a deficit in renomedullary PGE_2. Separatum Experientia 34, 1025 - 1026, (1978)

107. Svenningsen, N.W., Aronson, A.S.: Postnatal development of renal concentration capacity as estimated by DDAVP-test in normal and asphyxiated neonates. Biol. Neonate. 25, 230 - 241, (1974)

108. de Swiet, M., Fayers, P., Shinebourne, E.A.: Blood pressure survey in a population of newborn infants. British Medical Journal 2, 9 - 11, (1976)

109. Tan, S.Y., Sweet, P., Mulrow, P.J.: Impaired renal production of prostaglandin E_2: a newly identified lesion in human essential hypertension. Prostaglandins 15, 139 - 150, (1978)

110. Terragno, N.A., McGiff, J.C., Terragno, A.: Prostacyclin (PGI_2) production by renal blood vessels: relationship to an endogenous prostaglandin synthesis inhibitor (EPSI). Clin. Research 26, 545A (1978)

111. Terragno, N.A., Terragno, D.A., McGiff, J.C.: Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthetized and laparotomized dog. Circ. Res., 30, 590 - 595, (1977)

112. Tobian, L., O'Donnell, M.: Renal prostaglandins in relation to sodium regulation and hypertension. Federation. Proc. 35, 2388 - 2392, (1976)

113. Uhlich, E., Weber, P., Eigler, J., Gröschel-Stewart, u.: Angiotensin stimulated AVP-release in humans. Klin. Wschr. 53, 177, (1975)

114. Walker, D.W., Mitchell, M.D.: Prostaglandins in urine of foetal lambs. Nature Vol. 271, 161 - 162, (1978)

115. Walker, L.A., Whorton, A.R., Smigel, M., France, R., Fröhlich, J.C.: Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin synthesis in vivo. Am. J. Physio. 235 (3) F180 - F185, (1978)

116. Wallace, W., McCrory, M.D.: Developmental Nephrology Chapter 3, Chapter 4., Harvard University press, Cambridge, Massachusetts, 1972

117. Weber, P.C., Larsson, C., Änggard, E., Hamberg, M., Corey, E.J., Nicolaon, K.C., Samuelsson, B.: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. Circulation Res. 39, 868 (1976)

118. Weber, P.C., Scherer, B., Lange, H.H., Held, E., Schnermann, J.: Renal prostaglandins and renin release: relationship to regulation of electrolye excretion and blood pressure. Proc. VII. Intern. Congr. Nephrol., Montreal, 99 - 106, (1978)

119. Weber, P.C., Scherer, B., Larsson, C.: Increase of free arachidonic acid by furosemide in man as the cause of prostaglandin and renin release. Europ. J. Pharmacol. 41, 329, (1977)

120. Weber, P.C., Siess, W., Scherer, B.: Vaskuläre thrombozytäre und renale Prostaglandine. Biochemie, Funktion klinische Aspekte. Klin. Wochenschr. 57, 425 - 444, (1979)

121. West, J.R., Smith, H.W., Chasis, H.: Glomerular filtration rate, effective renal blood flow, and maximal tubular excretory capacity in infancy. J. Pediat. 32, 10, (1948)

122. Winberg, J.: Determination of renal concentration capacity in infants and children without renal disease. Acta Paediatrica 48, 318 - 328, (1959)

123. Winberg, J.: The 24-hour true endogenous creatinine clearance in infants and children without renal disease. Acta Paediatrica 48, 443 - 452, (1959)

123a. Wong, P.Y.-K., Terragno, D.A., Terragno, N.A., McGiff, J.D.: Dual effects of bradykinin on prostaglandin metabolism: Relationship to the dissimilar vascular actions of kinins. Prostaglandins Vol. 13, No. 6, 1113, (1977)

124. Yunibhand, P., Held, U.: Nierenmark und Urinosmolalität nach der Geburt bei der Ratte unter Flüssigkeitsentzug. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 23, 91, (1965)

124a. Zambraski, E.J., Dunn, M.J.: Renal prostaglandin E_2 secretion and excretion in conscious dogs. Am. J. Physiol. 236, F552, (1979)

125. Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, B., Keiser, H.R., Kass, E.H.: Familial aggregation of urinary kallikrein concentration in childhood: Relation to blood pressure, race and urinary electrolytes. Am. J. Epidemiol. 104, 124 - 132, (1976)

126. Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, B.R., Kass, E.: Does hypertension beginn in childhood? Studies of the familial aggregation of blood pressure in childhood. Juvenile Hypertension, edited by M. I. New and L. S. Levine, Raven Press, New York, 45 - 52, (1977)

127. Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, B., Kass, E.H.: Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood: An eight-year follow-up. Circulation, 58 (5), 908 - 915, (1978)

128. Zusman, R.M., Keiser, H.R.: Prostaglandin E_2 biosynthesis by rabbit interstitial cells in tissue culture. J. Biological Chemistry 252 (1), 2069 - 2071, (1977)

129. Zusman, R.M., Keiser, H.R., Handler, J.S.: Vasopressin-stimulated prostaglandin E biosynthesis in the toad urinary bladder. J. Clin. Invest. 60, 1339 - 1347, (1977)

130. Benzoni, D., Vincent, M., Sassard, J.: A longitudinal study of urinary prostaglandins E, measured by using a new radioimmunoassay. 5^{th} Scientific meeting of the international society of hypertension, Paris 1978, Abstract-Band, S. 32

MEIN BESONDERER DANK GILT:

Herrn Priv.Doz.Dr. B.Scherer für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Korrektur der Arbeit,

Herrn Prof.Dr. E.Buchborn für die Übernahme des Koreferates,

Herrn Prof.Dr. J.Zander, Frau Dr. G.Grässl und Herrn Prof.Dr. K.Holzmann für die Ermöglichung der Neugeborenenuntersuchung in der I. Universitätsfrauenklinik,

den Schwestern der Neugeborenenstation für ihre freundliche und engagierte Mithilfe,

Frau H.Krauss für die Analyse der Urinproben,

Herrn Dipl.Math. Bauer für die Hilfe bei der statistischen Auswertung,

Frau J.Wiktorin und Frau F.Haag für die angefertigten Zeichnungen und photographischen Arbeiten.

LEBENSLAUF

Am 20.1.1955 wurde ich, Angelika Dumbs, als erstes Kind des Vermessungsdirektors Karl Dumbs und seiner Frau Hildegard Dumbs, geb. Mößbauer, in München geboren.

Von 1961-1965 besuchte ich die Volksschule a. d. Grandlstraße in München. Im September 1965 trat ich in das Bertolt-Brecht-Gymnasium in München ein, wo ich im Juni 1974 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1974 nahm ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf.

Den praktischen Teil meiner Promotionsarbeit begann ich im Januar 1978 in der Neugeborenenabteilung der I.Universitätsfrauenklinik und in der Nephrologischen Abteilung der II.Medizinischen Universitätsklinik in München.

Im Mai 1981 bestand ich den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Approbation am 29.Mai 1981